Onkologisk behandling af ikke-kurabel cancer i esophagus og ventrikel

Version 3.0

GODKENDT
Faglig godkendelse
13. februar 2025 (DEGC)
Administrativ godkendelse
9. april 2025 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION
Planlagt: 27. januar 2027

INDEKSERING
DEGC, gastroesophageal cancer, onkologi, non-kurabel cancer.

Nyt siden sidst (ændringslog)

Nyt siden version 2.0

Retningslinjeafsnit	Beskrivelse af ændring
Anbefalinger	Anbefaling 5, 7, 8, 10, 14, 17, 20 er opdaterede
Litteratur- og evidensgennemgang	Er udført som beskrevet i bilag 3
Referencer	Nye referencer er tilføjet
Litteratursøgning	Se bilag 3
Litteraturgennemgang	Se bilag 3
Interessentinvolvering	Formulering ændret
Høring	Formulering ændret
Forfattere og habilitet	Lene Bæksgaard Jensen, Overlæge Afdeling for Kræftbehandling, Rigshospitalet Morten Ladekarl, Professor, Overlæge Afdeling for Kræftbehandling, Aalborg Universitetshospital Kristian Egebjerg, læge Afdeling for Kræftbehandling, Rigshospitalet
Bilag	Bilag 3: søgeprotokol og rapport onkologisk kurativ og palliativ retningslinje

Indholdsfortegnelse

1. Anbefalinger (Quick guide) 4
Onkologisk behandling af patienter med ikke-kurabelt adenokarcinom 4
Onkologisk behandling af patienter med ikke-kurabelt planocellulært karcinom 6
2. Introduktion 8
3. Grundlag 9
Onkologisk behandling af patienter med ikke-kurabelt adenokarcinom 9
Onkologisk behandling af patienter med ikke-kurabelt planocellulært karcinom 17
4. Referencer 22
5. Metode 28
6. Monitorering 30
7. Bilag 31
8. Om denne kliniske retningslinje 41

1. Anbefalinger (Quick guide)

Onkologisk behandling af patienter med ikke-kurabelt adenokarcinom

A: Behandling i 1. linje:

1. **Alle behandlingsegnede patienter bør have foretaget bestemmelse af PD-L1-score (CPS), MMR/MSI-status og HER2-status før behandling (1a, A)**

HER2- , PD-L1- og CLDN18.2-negative/ubestemt:

2. **Behandling i 1. linje med to-stof kemoterapi (platin + fluoropyrimidin eller fluoropyrimidin + irinotecan) bør anvendes til behandlingsegnede patienter i PS 0-2 afhængig af behandlingsmål, bivirkningsprofil og patientønske. Tre-stof-behandling med platin + fluoropyrimidin + taxan skal reserveres patienter i PS 0-1 (1a, A)**

3. **Ældre og/eller skrøbelige patienter, som vurderes egnede til systemisk behandling, kan tilbydes dosisreduceret to-stof kemoterapi med oxaliplatin + fluoropyrimidin i 1. linje (1b, A)**

HER2-negative og PD-L1-positive:

4. **Behandling med pembrolizumab + platin- og fluoropyrimidin-baseret kemoterapi anbefales i 1. linje til patienter i PS 0-1 med HER2-negativt adenocarcinom i esophagus eller GEJ, Siewert type 1, og PD-L1 CPS ≥10 (1b, A)** •

• Anbefalet af medicinrådet som standardbehandling i Danmark

5. **Behandling med pembrolizumab + platin- og fluoropyrimidin-baseret kemoterapi anbefales i 1. linje til patienter i PS 0-1 med HER2-negativt adenocarcinom i GEJ eller mavesæk og PD-L1 CPS ≥5 (1b, A)** •

• Anbefalet af medicinrådet som standardbehandling i Danmark

6. **Behandling med nivolumab + platin- og fluoropyrimidin-baseret kemoterapi anbefales i 1. linje til patienter i PS 0-1 med HER2-negativt adenocarcinom i esophagus, GEJ eller ventrikel og PD-L1 CPS ≥5 (1b, A)** •

• Anbefalet af medicinrådet som standardbehandling i Danmark

7. **Behandling med tislelizumab + platin- og fluoropyrimidin-baseret kemoterapi anbefales i 1. linje til patienter i PS 0-1 med HER2-negativt adenocarcinom i GEJ eller ventrikel og PD-L1 TAP score ≥ 5% (1b, A)** •••

••• Ikke vurderet af Medicinrådet, godkendt af EMA

HER2-negative, CLDN18.2-positive:

8. **Behandling med zolbetuximab + platin- og fluoropyrimidin-baseret kemoterapi anbefales i 1. linje til patienter i PS 0-1 med HER2- negativt og CLDN18.2-positivt adenocarcinom i GEJ eller ventrikel (1b, A)** •••

••• Ikke vurderet af Medicinrådet, godkendt af EMA

HER2-positive og PD-L1-negative

9. **Patienter med HER2-positivt adenocarcinom, som er egnede til kemoterapi, bør tilbydes 1. linjebehandling med trastuzumab og platin- og fluoropyrimidin-baseret kemoterapi (1b, A)**

HER2-positive og PD-L1-positive

10. **Behandling med pembrolizumab + trastuzumab + platin- og fluoropyrimidin-baseret kemoterapi anbefales i 1. linje til patienter i PS 0-1 med HER2-positivt adenocarcinom med PD-L1 CPS ≥1 (1a, A)** •

• Anbefalet af medicinrådet som standardbehandling i Danmark

B: Behandling efter 1. linje:

11. **Ved progression under eller efter 1. linje behandling bør patienter i god almentilstand tilbydes yderligere systemisk onkologisk behandling.**
Flg. regimer kan anvendes:

- **Irinotecan monoterapi (1b, A)**
- **Docetaxel eller paclitaxel monoterapi (1b, A)**

- **Ramucirumab monoterapi (1b, A)** ••

•• Ramucirumab blev initialt anbefalet i 2016 af KRIS og blev betinget af opfølgningsdata efter 1 år på den behandlede gruppe. Der kunne ikke reproduceres data fra RAINBOW studiet, herefter blev godkendelsen trukket tilbage primo 2018.

- **Ramucirumab i kombination med paclitaxel (1b, A)** ••

•• Ramucirumab blev initialt anbefalet i 2016 af KRIS og blev betinget af opfølgningsdata efter 1 år på den behandlede gruppe. Der kunne ikke reproduceres data fra RAINBOW studiet, herefter blev godkendelsen trukket tilbage primo 2018.

- **Trifluridine/tipiracil (som 3. linje behandling) (1b, A)** ••

•• Medicinrådet vurderer at Sundhedsvæsenets omkostninger til behandlingen er for høje i forhold til den effekt, der opnås

- **Trastuzumab deruxtecan (til patienter med HER-2 positivt adenocarcinom, som er i progression og tidligere har modtaget behandling med trastuzumab) (1b, A)** •••

••• Ikke vurderet af Medicinrådet, godkendt af EMA

- **Pembrolizumab (til patienter med dMMR/MSI-H) (2b, B)** •••

••• Ikke vurderet af Medicinrådet, godkendt af EMA

C: Palliativ strålebehandling:

12. **Palliativ, ekstern strålebehandling kan anvendes ved lokale gener som blødning, smerter eller obstruktion (2, B).**

Onkologisk behandling af patienter med ikke-kurabelt planocellulært karcinom

A: Systemisk behandling

13. **Alle behandlingsegnede patienter bør have foretaget bestemmelse af PD-L1-score (både CPS og TPS) og MMR/MSI-status før behandling (1a, A)**

14. **Behandling i 1. linje med to-stof kemoterapi (platin + fluoropyrimidin) eller enkeltstof kemoterapi med paclitaxel bør tilbydes behandlingsegnede patienter i PS 0-2 afhængig af behandlingsmål, bivirkningsprofil og patientønske. (1a, A)**

PD-L1 positive:

15. **Behandling med pembrolizumab + platin- og fluoropyrimidin anbefales i 1. linje til patienter i PS 0-1 med planocellulært carcinom og PD-L1 CPS ≥10 (1a, A)** •

• Anbefalet af medicinrådet som standardbehandling i Danmark

16. **Behandling med nivolumab + platin- og fluoropyrimidin anbefales i 1. linje til patienter i PS 0-1 med planocellulært carcinom og PD-L1 TPS ≥1 % (1a, A)** •

• Anbefalet af medicinrådet som standardbehandling i Danmark

17. **Behandling med tislelizumab + platin- og fluoropyrimidin-baseret kemoterapi anbefales i 1. linje til patienter i PS 0-1 med planocellulært carcinom og PD-L1 TAP score ≥ 5% (1b, A)** •••

••• Ikke vurderet af Medicinrådet, godkendt af EMA

18. **Behandling med nivolumab + ipilimumab anbefales i 1. linje til patienter i PS 0-1 med planocellulært carcinom og PD-L1 TPS ≥1 % (1a, A)** •••

••• Ikke vurderet af Medicinrådet, godkendt af EMA

19. **Behandling med nivolumab anbefales i 2. linje til patienter i god almen tilstand, som ikke tidligere har modtaget behandling med checkpointinhibitor (1b, A)** ••

•• Ikke anbefalet af Medicinrådet som standardbehandling i Danmark da Sundhedsvæsenets omkostninger til lægemidlet ikke er rimelige i forhold til effekten

20. **Behandling med tislelizumab anbefales i 2. linje til patienter i god almen tilstand, som ikke tidligere har modtaget behandling med checkpointinhibitor (1b, A)** •••

••• Ikke vurderet af Medicinrådet, godkendt af EMA

B: Palliativ strålebehandling:

21. **Palliativ ekstern strålebehandling kan anvendes ved lokale gener som blødning, smerter eller obstruktion (2b, B)**

2. Introduktion

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark. Formålet med palliativ behandling er gennem klinisk intervention at forbedre patienternes almentilstand, øge livskvaliteten og forlænge restlevetiden. En palliativ onkologisk behandling kan tilbydes et flertal af patienterne.

Patientgruppe

Retningslinjen omhandler diagnostik og behandling af voksne patienter med kræft i esophagus og ventrikel, omfattet af diagnosekoderne DC15.0-16.9.

Denne kliniske retningslinje vedrører patienter, hvor behandling ikke gives med kurativ intention. Før behandling planlægges, bør der foreligge tilstrækkelige undersøgelser til at fastslå sygdomsstadiet. Dette indebærer vurdering af spredning lokalt og af fjernmetastaser. Der henvises til afsnit om diagnostik.

Patienten skal fremstå i en almentilstand, hvor det skønnes, at behandlingen ikke vil medføre livsforkortende eller livskvalitetsreducerende bivirkninger. Dette betyder typisk at patienten fremstår i performance status (PS) 0-2 uden betydelig komorbiditet. Patienter i dårligere almentilstand (PS 3-4) eller med betydelig komorbiditet anbefales alene lindrende og støttende behandling.

Kræft i esophagus og ventrikel er samlet den 8. hyppigste kræftform i DK. Medianalderen på diagnosetidspunktet er ca. 70 år. Den hyppigste histologiske type kræft i esophagus er planocellulært karcinom, som overvejende er lokaliseret højt eller midt i spiserøret. En mindre andel af karcinomerne i esophagus udgøres af adenokarcinomer. Forekomsten af adenokarcinom i GEJ (gastro-esofageale junction eller cardia) er steget i de senere år, og sygdommen er nu hyppigere end både planocellulære karcinomer i esophagus og adenokarcinomer i ventriklen. I 2020 blev der i Danmark registreret tilsammen 1119 nye patienter med kræft i esophagus, GEJ eller ventrikel(1). Af disse var 55 % (617 tilfælde) adenokarcinom i GEJ, 20 % (224 tilfælde) adenokarcinom i ventriklen og 25 % (278 tilfælde) planocellulær esophaguscancer. Kun 1/3 af patienter behandlet med kemoterapi med palliativt sigte var i live 1 år efter start på behandlingen (1), men nye onkologiske behandlingsmuligheder forventes at forbedre resultaterne i fremtiden.

Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet, hvorfor den primære målgruppe er klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle, som behandler patienter med kræft i esophagus, GEJ og ventrikel.

3. Grundlag

Onkologisk behandling af patienter med ikke-kurabelt adenokarcinom

A: Behandling i 1. linje:

1. **Alle behandlingsegnede patienter bør have foretaget bestemmelse af PD-L1-score (CPS), MMR/MSI-status og HER2-status før behandling (1a, A)**

HER2- , PD-L1- og CLDN18.2-negative/ubestemt:

2. **Behandling i 1. linje med to-stof kemoterapi (platin + fluoropyrimidin eller fluoropyrimidin + irinotecan) bør anvendes til behandlingsegnede patienter i PS 0-2 afhængig af behandlingsmål, bivirkningsprofil og patientønske. Tre-stof-behandling med platin + fluoropyrimidin + taxan skal reserveres patienter i PS 0-1 (1a, A)**

3. **Ældre og/eller skrøbelige patienter, som vurderes egnede til systemisk behandling, kan tilbydes dosisreduceret to-stof kemoterapi med oxaliplatin + fluoropyrimidin i 1. linje (1b, A)**

HER2-negative og PD-L1-positive:

4. **Behandling med pembrolizumab + platin- og fluoropyrimidin-baseret kemoterapi anbefales i 1. linje til patienter i PS 0-1 med HER2-negativt adenocarcinom i esophagus eller GEJ, Siewert type 1, og PD-L1 CPS ≥10 (1b, A)** •

• Anbefalet af medicinrådet som standardbehandling i Danmark

5. **Behandling med pembrolizumab + platin- og fluoropyrimidin-baseret kemoterapi anbefales i 1. linje til patienter i PS 0-1 med HER2-negativt adenocarcinom i GEJ eller mavesæk og PD-L1 CPS ≥5 (1b, A)** •

• Anbefalet af medicinrådet som standardbehandling i Danmark

6. **Behandling med nivolumab + platin- og fluoropyrimidin-baseret kemoterapi anbefales i 1. linje til patienter i PS 0-1 med HER2-negativt adenocarcinom i esophagus, GEJ eller ventrikel og PD-L1 CPS ≥5 (1b, A)** •

• Anbefalet af medicinrådet som standardbehandling i Danmark

7. **Behandling med tislelizumab + platin- og fluoropyrimidin-baseret kemoterapi anbefales i 1. linje til patienter i PS 0-1 med HER2-negativt adenocarcinom i GEJ eller ventrikel og PD-L1 TAP score ≥ 5% (1b, A)** •••

••• Ikke vurderet af Medicinrådet, godkendt af EMA

HER2-negative, CLDN18.2-positive:

8. **Behandling med zolbetuximab + platin- og fluoropyrimidin-baseret kemoterapi anbefales i 1. linje til patienter i PS 0-1 med HER2- negativt og CLDN18.2-positivt adenocarcinom i GEJ eller ventrikel (1b, A)** •••

••• Ikke vurderet af Medicinrådet, godkendt af EMA

HER2-positive og PD-L1-negative

9. **Patienter med HER2-positivt adenocarcinom, som er egnede til kemoterapi, bør tilbydes 1. linjebehandling med trastuzumab og platin- og fluoropyrimidin-baseret kemoterapi (1b, A)**

HER2-positive og PD-L1-positive

10. **Behandling med pembrolizumab + trastuzumab + platin- og fluoropyrimidin-baseret kemoterapi anbefales i 1. linje til patienter i PS 0-1 med HER2-positivt adenocarcinom med PD-L1 CPS ≥1 (1a, A)** •

• Anbefalet af medicinrådet som standardbehandling i Danmark

B: Behandling efter 1. linje:

11. **Ved progression under eller efter 1. linje behandling bør patienter i god almentilstand tilbydes yderligere systemisk onkologisk behandling.**
Flg. regimer kan anvendes:

- **Irinotecan monoterapi (1b, A)**
- **Docetaxel eller paclitaxel monoterapi (1b, A)**

- **Ramucirumab monoterapi (1b, A) ••**

•• Ramucirumab blev initialt anbefalet i 2016 af KRIS og blev betinget af opfølgningsdata efter 1 år på den behandlede gruppe. Der kunne ikke reproduceres data fra RAINBOW studiet, herefter blev godkendelsen trukket tilbage primo 2018.

- **Ramucirumab i kombination med paclitaxel (1b, A) ••**

•• Ramucirumab blev initialt anbefalet i 2016 af KRIS og blev betinget af opfølgningsdata efter 1 år på den behandlede gruppe. Der kunne ikke reproduceres data fra RAINBOW studiet, herefter blev godkendelsen trukket tilbage primo 2018.

- **Trifluridine/tipiracil (som 3. linje behandling) (1b, A) ••**

•• Medicinrådet vurderer at Sundhedsvæsenets omkostninger til behandlingen er for høje i forhold til den effekt, der opnås

- **Trastuzumab deruxtecan (til patienter med HER-2 positivt adenocarcinom, som er i progression og tidligere har modtaget behandling med trastuzumab) (1b, A) •••**

••• Ikke vurderet af Medicinrådet, godkendt af EMA

- **Pembrolizumab (til patienter med dMMR/MSI-H) (2b, B) •••**

••• Ikke vurderet af Medicinrådet, godkendt af EMA

C: Palliativ strålebehandling:

12. Palliativ, ekstern strålebehandling kan anvendes ved lokale gener som blødning, smerter eller obstruktion (2, B)

Litteratur og evidensgennemgang

Ad anbefaling 2: Kemoterapi forlænger levetiden og bedrer livskvaliteten hos patienter med non-resektabelt adenokarcinom i esophagus og ventrikel. Flere randomiserede undersøgelser har vist, at effekten af 5FU- og platin-baseret kemoterapi og graden af bivirkninger er sammenlignelig for patienter med adenokarcinom i hhv. esophagus og ventrikel, og patienter med adenokarcinom behandles derfor efter samme retningslinjer uanset lokalisation (2-4). En metaanalyse af 3 studier viste, at 5FU-baseret kemoterapi forlænger levetiden med 6,7 mdr. (HR=0,3) sammenlignet med best supportive care (BSC) hos patienter med avanceret ventrikelcancer (5). Desuden viste metaanalysen, at kombinationskemoterapi er mere effektiv end enkeltstofbehandling. I et stort fase III studium (REAL-2) blev 1002 patienter randomiseret til behandling med ECF, ECX, EOF eller EOX. Studiet viste non-inferioritet for capecitabine overfor 5FU og for oxaliplatin overfor cisplatin. Herudover var der signifikant bedre effekt af EOX sammenlignet med ECF (median OS 11,2 mdr. versus 9,9 mdr.) (4). Anvendelsen af epirubicin i kombinationsbehandling skønnes i dag obsolet grundet manglende evidens for

overlevelsesgevinst, mere toxicitet og bedre alternativer (6). Ved fluoropyrimidin-baseret behandling bør patientens dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD)-aktivitet vurderes før påbegyndelse af første behandling. Dette gælder såvel behandling med infusionsbaserede 5-FU-regimer samt perorale prodrugs til 5-FU (capecitabin eller tegafur) (7). Hos patienter, der oplever kardiotoksicitet eller hånd-fod-syndrom under behandling med capecitabin eller 5-FU kan man afsøge muligheden for behandling med tegafur/gimeracil/oteracil (S-1). S1 er godkendt af EMA på denne indikation, men er ikke vurderet af Medicinrådet.

To-stof behandling med platin + fluoropyrimidin er undersøgt i flere randomiserede studier og anses for standard (2, 8)**.** Som et alternativ til platin-baseret, to-stof kombinationskemoterapi er behandling med irinotecan + fluoropyrimidin dokumenteret ligeværdigt i et randomiseret fase II forsøg (9) og i to fase III forsøg i 1. linje (10, 11) og kan anvendes som standard.

Tre-stof kombinationer med taxan er undersøgt i flere randomiserede studier. I et fase III studium var tillæg af docetaxel til 5FU + cisplatin (DCF) associeret med forbedret overlevelse, responsrate og tid til progression, men også med øget toksicitet, herunder febril neutropeni hos 29%. 1-års overlevelsen blev øget fra 32 til 40 %, og responsraten blev øget fra 25 til 37 %. I studiet gik der længere tid inden Quality of Life (QoL) blev forringet ved tre-stof- versus to-stofbehandling, men der var ingen forbedring af QoL (3). Samme effekt er vist i et kinesisk studie (12), hvor en lavere dosis af docetaxel og 5FU blev anvendt. I begge studier var medianalderen hos inkluderede patienter cirka 10 år lavere end i REAL-2 studiet. Et fase II, randomiseret studium med biweekly, modificeret DCF overfor original DCF viste forbedret tolerabilitet og bevaret effek t(13). FLOT-regimet (5FU+ leucovorin + oxaliplatin + docetaxel) er undersøgt i et mindre fase II studium, hvor det resulterede i en median progessionsfri overlevelse (PFS) på 5,1 mdr. og en median overlevelse (OS) på 11 mdr.(14). Al-Batran et al undersøgte kombinationen af FLOT versus FLO hos 142 ældre patienter (>65 år) (15). Studiet viste ikke signifikant forskel på median OS. Der blev observeret et større fald i QoL i de første 8 uger hos patienter behandlet med FLOT (47 % versus 20 %), mens det antal patienter, der oplevede bedring i QoL var ens i begge grupper (25 %). I et randomiseret fase III studium med 324 patienter blev effekten af at tillægge docetaxel til platin + fluoropyrimidin samt at anvende docetaxel i stedet for fluoropyrimidin som vedligeholdelsesbehandling undersøgt. Resultaterne viste ingen forbedring i OS, og der var signifikant flere bivirkninger i trestof-armen (16). Tre-stof kombinationskemoterapi med taxan er mere toksisk end to-stof og har usikker effekt på OS. Tre-stof kombinationskemoterapi med taxan har højere responsrater og kan anvendes hos yngre patienter i god almentilstand med klinisk behov for respons.

Ad anbefaling 3: I et fase III studium (17) blev ældre og/eller skrøbelige patienter, som ikke var vurderet egnet til fuld dosis kemoterapi randomiseret til 3 reducerede dosisniveauer af 1. linje kemoterapi med capecitabine + oxaliplatin. Trods dosisreduktion fandtes bevarede effektmålt ved median PFS og OS, færre bivirkninger og tendens til forbedring af QoL og QoL-relaterede parametre.

Ad anbefaling 4-7: Nye studier af immunterapi med checkpointinhibitorer i 1. linje har vist varierende resultater. I et asiatisk fase III studium ATTRACTION-4 i 1. linje blev 724 patienter med HER2-negativt adenocarcinom i GEJ eller ventrikel, uafhængigt af PD-L1 status, randomiseret til to-stof platin-baseret kemoterapi + nivolumab eller placebo (18). Efter 3 års opfølgning var den mediane OS ens i de to grupper (17,5 versus 17,2 mdr. (HR=0,89), mens den mediane PFS blev forlænget fra 8,5 til 10,9 mdr. (HR=0,67) i

interventionsgruppen (19). Den manglende effekt på OS kunne muligvis forklares ved forskelle i andelen af patienter, der modtog behandling efter progression (hhv. 66 og 39 %), herunder med immunterapi, samt lav andel af patienter med PD-L1 >1 %. Andre studier er positive i asiatisk population (se tabel 1).

I et tre-armet fase III studium i 1. linje, KEYNOTE-062, blev 763 patienter med HER2-negativt adenocarcinom i GEJ og ventrikel randomiseret ligeligt til pembrolizumab versus pembrolizumab + kemoterapi versus kemoterapi alene (20). Den anvendte kemoterapi bestod af cisplatin + 5FU/capecitabine. Der påvistes ligeværdig effekt af pembrolizumab monoterapi og af kemoterapi hos patienter med PD-L1 CPS >1. Der var ikke signifikant forbedring af PFS eller OS ved tillæg af pembrolizumab til kemoterapi versus kemoterapi alene, ej heller i gruppen med PD-L1 CPS >10.

Et fase III studium i 1. linje, KEYNOTE-590, undersøgte pembrolizumab i kombination med kemoterapi sammenlignet med kemoterapi alene hos patienter med esofaguscancer (begge histologier) samt adenocarcinom i GEJ, Siewert type 1. Den anvendte kemoterapi bestod af cisplatin + 5FU. I alt 749 patienter blev inkluderet, hvoraf halvdelen havde PD-L1 CPS ≥10. Hos patienter med CPS ≥10 blev den mediane OS forlænget med 4,1 mdr. ved behandling med pembrolizumab + kemoterapi sammenlignet med kemoterapi alene (HR=0,62). Den mediane PFS blev forlænget med 2 mdr. (21). Livskvaliteten blev bevaret sammenlignet med baseline og var sammenlignelig i begge behandlingsarme (22).

Et fase III studium i 1.linje, KEYNOTE-859, undersøgte pembrolizumab i kombination med kemoterapi sammenlignet med kemoterapi alene hos patienter med adenocarcinom i GEJ og ventrikel. Der randomiseredes 1579 patienter ligeligt til pembrolizumab + kemoterapi versus kemoterapi alene. Kemoterapien bestod af cisplatin + 5FU eller oxaliplatin + capecitabine. Den mediane overlevelse blev forbedret i gruppen af patienter med PD-L1 CPS ≥1 (mOS 13,0 versus 11,4 mdr. (HR=0,74) og i grupperne med PD-L1 CPS ≥10 og i hele gruppen. Median PFS blev øget fra 5,6 til 6,9 mdr. (HR=0,72) i gruppen med PD-L1 CPS ≥ 1. Behandlingen er EMA godkendt udelukkende for patienter med PD-L1 CPS ≥1 (23).

Et fase III studium i 1. linje, CheckMate 649, undersøgte effekten af nivolumab + ipilimumab hos patienter med adenocarcinom i esofagagus og ventrikel. Der randomiseredes ligeligt mellem 3 arme til nivolumab + kemoterapi, nivolumab + ipilimumab eller kemoterapi alene. Den anvendte kemoterapi bestod enten af capecitabine + oxaliplatin eller 5FU + oxaliplatin (24). I sammenligningen af nivolumab + kemoterapi versus kemoterapi alene indgik 1581 patienter, hvoraf 60 % havde PD-L1 CPS ≥5. I denne gruppe sås en forbedring af den mediane OS på 3,3 mdr. for patienter behandlet med nivolumab + kemoterapi (mOS 14,4 versus 11,1 mdr. (HR=0,70)). Tilsvarende blev den mediane PFS forlænget med 1,7 måneder (HR=0,68). Opfølgning efter 24 måneder af grupperne nivolumab + ipilimumab versus kemoterapi viste ingen forbedring af overlevelsen hos patienter med CPS ≥ 5 (25). Ved en opgørelse efter tre års followup sås fortsat OS-gevinst for nivolumab + kemoterapi versus kemoterapi i gruppen med CPS ≥5 (HR 0.70). Efter 36 måneder var 21 % versus 10 % af patienterne i live. Studiet viste også fortsat forbedret OS ved nivolumab + kemoterapi versus kemoterapi i hele populationen uanset CPS-score (26).

Et fase III studium i 1.linje, Rationale 305, undersøgte effekten af tislelizumab hos patienter med adenocarcinom i GEJ og ventrikel. Der randomiseredes mellem tislelizumab + platin- og fluoropyrimidine-baseret kemoterapi versus kemoterapi alene. Det primære endepunkt var OS i gruppen af PD-L1 positive patienter med TAP score ≥ 5 % og blandt alle randomiserede. 997 patienter blev randomiseret, 546 (55 %)

med TAP score ≥ 5 %. I den endelige analyse blev den mediane OS forlænget fra 12,8 til 16,4 mdr. (HR=0,71), PFS blev øget fra 5,9 til 7,2 mdr. i gruppen med TAP score ≥ 5% (HR=0,68). Der sås effekt i alle subgrupper, herunder hos patienter (20 %) med tumorlokalisation i GEJ og i den vestlige subpopulation (25 %) (27). PD-L1-ekspression blev evalueret forskelligt i CM 649 og Rationale-305 med hhv. CPS (≥5) og TAP (≥5 %), men i begge studier definerede cut-point af scoren samme andel af patienterne (28).

Andre studier har undersøgt effekten af checkpointinhibitorer i senere linjer: I et multikohorte fase I/II studium af patienter med kemorefraktær sygdom sås med kombinationen ipilimumab + nivolumab respons hos 24 % uafhængigt af PD-L1 status (29). I et andet fase II studium med 259 patienter med kemorefraktær sygdom behandlet med pembrolizumab, fandtes en responsrate på 12 % med responsvarighed på 8,4 mdr. Hos PD-L1 positive (CPS >1) var responsraten 16 % og responsvarigheden 16,3 mdr. (30, 31). Resultater af randomiserede studier i senere linjer har været negative: I 2. linje fandtes ingen overlevelsesgevinst i gruppen af PD-L1 positive i et fase III studium med 983 patienter med kræft i ventrikel og GEJ, behandlet med pembrolizumab versus standard kemoterapi med paclitaxel (32). I et andet fase III studium med 371 patienter i 3. linje fandtes ingen overlevelsesgevinst for avelumab, uafhængigt af PD-L1 status (33). ..

Ad anbefaling 8: CLDN18.2 er et transmembrant protein og findes normalt i epitelceller i ventriklen, hvor det spiller en vigtig rolle i at opretholde celleforbindelser (tight junctions). Ved visse kræftformer, især kræft i mavesæk og ved den gastroøsofageale overgang, ses hyppigt overekspression af CLDN18.2. Zolbetuximab er et monoklonalt antistof, som binder til CLDN18.2 og fremkalder immunmedieret destruktion af kræftceller, der udtrykker dette protein. Zolbetuximab er evalueret i 1.linje i to, dobbeltblindede, randomiserede, fase 3 studier med deltagelse af 1.072 patienter med lokalavanceret eller metastatisk ventrikel- eller GEJ-adenokarcinom, hvis tumorer var CLDN18.2-positive og HER2-negative. Primære endepunkt var PFS, og OS var sekundært endepunkt. I begge studier var 38% CLDN18.2 positive i den screende population. CLDN18.2-positivitet var defineret som moderat til stærk membranøs CLDN18.2-farvning i ≥ 75 % af tumorcellerne. Patienterne blev randomiseret 1:1 til enten zolbetuximab eller placebo i kombination med kemoterapi.

Det ene fase III studium, SPOTLIGHT, viste, at zolbetuximab + mFOLFOX signifikant forlængede PFS og OS sammenlignet med placebo + mFOLFOX hos patienter med adenocarcinom i ventrikel eller GEJ (34). I alt 565 patienter med CLDN18.2 positiv sygdom blev randomiseret, heraf havde 13% af patienterne PD-L1 CPS >=5. Studiet var velbalanceret, 31% af patienterne var fra Asien. I en ad-hoc analyse fandtes, at blandt 55% af patienterne med udført PD-L1 status, sås hos 13 % PD-L1 CPS ≥ 5. Tumor var lokaliseret i ventriklen hos 76 % og i GEJ hos 24 %. Den mediane PFS blev forlænget fra 8,67 mdr. til 10,6 mdr. (HR=0,75), og den mediane overlevelse blev forlænget fra 15,5 mdr. til 18,2 mdr. (HR=0,75). To-års overlevelsen blev øget fra 28 % til 39 %, mens responsraten var ens (48 %). De hyppigste bivirkninger var kvalme og opkastning ≥ grad 3 hos hhv. 16 % versus 6 % i kontrolarmen.

Det andet fase III studium, GLOW, viste, at zolbetuximab + Capox signifkant forlængede PFS og OS sammenlignet med placebo + Capox hos patienter med adenocarcinom i ventrikel eller GEJ (35). I alt 507 patienter blev randomiseret. 38 % af patienterne var af vestlig oprindelse, 84 %/16 % havde hhv. ventrikel/GEJ cancer. Hos 57 % af patienterne blev PD-L1 status bestemt, og andelen med PD-L1 CPS ≥ 5 var 22 %. Studiet var velbalanceret. Den mediane PFS blev forlænget i interventionsgruppen sammenlignet med placebo fra 6,80 mdr. til 8,21 mdr. (HR=0,69). Den mediane OS blev forlænget fra 12,1 mdr. til 14,4 mdr. (HR=0,77). 2-

års overlevelse blev øget fra 17 % til 29 %. Responsraten var hhv. 42,5 % (zolbetuximab) versus 40,3 % (placebo). Grad ≥3 hændelser var ens for zolbetuximab (72,8 %) og placebo (69,9 %). De mest almindelige grad ≥3 hændelser var opkastning (12,2 % versus 3,6 %), anæmi (10,6 % versus 11,2 %), neutropeni (10,2 % versus 9,6 %) og kvalme (8,7 % versus 2,4 %). I begge studier var der ikke statistisk styrke til at vurdere effekten i subgruppen af patienter med PD-L1 positiv sygdom. Livskvalitet er opgjort samlet for de to studier og viser bevaret livskvalitet i forløbet sammenlignet med baseline og ingen signifikant forskel for zolbetuximab versus placebo (36).

Ad anbefaling 9: I et fase III studium af patienter med HER-2 positivt adenokarcinom fandtes signifikant overlevelsesgevinst i 1. linje ved behandling med trastuzumab kombineret med cisplatin + 5FU/capecitabine versus kemoterapi alene. Den mediane OS blev forlænget fra 11,1 mdr. til 13,8 mdr. (HR=0,74). HER-2-positive tumorer blev demonstreret hos 22 % af de screenede patienter. Effekten af trastuzumab var størst hos patienter med kraftigst HER2-ekspression (3+) (37).

Adskillige fase III studier af HER2-positive patienter med metastatisk adenocarcinom har ikke kunnet påvise overlevelsesgevinst ved anden HER2-målrettet behandling såsom T-DM1, lapatinib og pertuzumab + trastuzumab (38-41). Endvidere er der ikke fundet effekt af højdosis trastuzumab (42) eller trastuzumab efter progression (43). I et fase III studium, JACOB, blev HER2-positive patienter randomiseret til pertuzumab eller placebo sammen med trastuzumab og kemoterapi. Efter mere end 44 måneders opfølgning nåede studiet ikke sit primære endepunkt, selvom median OS blev øget 3,9 mdr. (HR=0,85) (44).

Ad anbefaling 10: I et fase III studium, KEYNOTE-811, randomiseredes 698 patienter med HER2-positiv sygdom til pembrolizumab, trastuzumab, og kemoterapi versus placebo, trastuzumab og kemoterapi, ca. 85% af patienterne havde PD-L1 CPS ≥1. Der sås signifikant forbedret ORR i den aktive arm (74 % vs. 52 %) og en håndterbar toksicitetsprofil med ensartet forekomst af bivirkninger; median responsvarighed var 10,6 mdr. i pembrolizumab-armen og 9,5 mdr. i placebo-armen. Den mediane OS for pembrolizumab + trastuzumab + kemoterapi var 20,0 mdr. vs. 15,7 mdr. for placebo + trastuzumab + kemoterapi (HR 0,81) i gruppen med PD-L1 CPS ≥1. Efter 24 mdr. var der 8,0 %-point flere patienter i live blandt de patienter, der fik pembrolizumab versus placebo. Den mediane PFS for pembrolizumab + trastuzumab + kemoterapi var 10,9 måneder versus 7,3 måneder (HR 0,71) (45).

Ad anbefaling 11: Tre studier af kemoterapi efter progression under eller lige efter platin- og 5FU-holdig kemoterapi har demonstreret længere overlevelse for patienter i god almentilstand (46-48). COUGAR-02-studiet viste forlænget median OS fra 3,6 mdr. til 5,2 mdr. ved behandling med docetaxel versus best supportive care (BSC) (HR=0,67) (46). Paclitaxel har levetidsforlængende effekt i 2.linje, dokumenteret i et mindre randomiseret studium (49). Et lille studium med irinotecan versus BSC viste ligeledes forlænget median OS fra 2,4 mdr. til 4,0 mdr. (HR=0,48) (48). Desuden viste en metaanalyse (50), inkluderende 238 patienter behandlet med irinotecan eller ugentlig docetaxel og 172 patienter behandlet med BSC, en signifikant nedsat risiko for død (HR=0,64).

Ramucirumab, en monoklonal VEGFR-2-receptor antagonist, er undersøgt i to fase III forsøg inkluderende patienter med platinresistent adenocarcinom. Effekt er påvist ved såvel monoterapi sammenholdt med BSC samt i kombination med docetaxel som 2.-linje behandling. I REGARD-studiet blev 355 patienter randomiseret til ramucirumab versus placebo. Median OS var 5,2 vs 3,8 mdr. (HR=0,78) (51). I RAINBOW-studiet blev 665

patienter randomiseret til ramucirumab og paclitaxel versus placebo og paclitaxel som 2.-linje behandling. Median OS var 9,6 versus 7,4 mdr. (HR=0,81). Objektivt tumorrespons blev opnået hos 28 % ved ramucirumab og paclitaxel og hos 16 % ved paclitaxel og placebo (52). Rivoceranib og fruquintinib er undersøgt i 2 asiatiske, randomiserede, faseIII studier og viste ingen overlevelsesgevinst (53, 54).

Trifluridine/tipiracil er i et fase III-studium af kemorefraktære patienter med adenocarcinom vist at forlænge overlevelsen sammenlignet med placebo fra 3,6 til 5,7 mdr. (HR=0,69) (55). I et dansk fase III studium i senere linjer, LON-GAS, randomiseredes 103 patienter med adenocarcinom til trifluridine/tipiracil + bevacizumab versus trifluridine/tipiracil alene. Der sås ingen effekt af tillæg af bevacizumab på det primære endepunkt PFS (56).

Trastuzumab deruxtecan er et HER-2 rettet konjugat bestående af trastuzumab, en topoisomerase I-hæmmer og en peptid-linker. I et asiatisk, randomiseret fase II studium i 3. eller senere linjer hos patienter med adenocarcinom, som tidligere var behandlet med trastuzumab, sås en forlængelse af den mediane OS fra 8,4. til 12,5 mdr. (57). Et fase II studium i 2. linje i en vestlig population af 79 patienter viste en responsrate på 42 %, en median PFS på 5,6 mdr. og en median OS på 12,1 mdr. (58).

Mikrosatellit instabile (MSI-H) eller mismatch repair deficiente (dMMR) tumorer med øget antal somatiske mutationer udgør en sjælden undergruppe af tumorer på tværs af cancertyper. Patienter med disse tumorer har øget chance for effekt af checkpointinhibitorer (59). I fase II KN-158 studiet, inkluderedes 233 patienter med non-kolorektale cancere med MSI-H med progression under standardbehandling. ORR var 34 % og mOS var 23,5 mdr. De 24 inkluderede patienter med ventrikelcancer havde en ORR på 46 % og en median PFS på 11 mdr. Der indgik ikke patienter med esophagus-tumorer (60). I en post-hoc subgruppeanalyse af KN-061 studiet var responsraten hos 15 MSI-H-patienter, som blev behandlet med pembrolizumab, 47 %, men kun 17 % hos 12 patienter behandlet med paclitaxel, og desuden var den mediane OS længere (32). I en subgruppeanalyse af 50 MSI-H-patienter inkluderet i KN-062 blev median OS ikke nået i gruppen af patienter, der modtog pembrolizumab, mens median OS var 8,5 mdr. i kemoterapi-armen. Responsraten var 37 % i kemoterapi-armen og 57-64 % i pembrolizumab-armene (20). I et post-hoc kohorte-studium med 1614 patienter, hvoraf 84 havde MSI-H tumorer, fandtes signifikant forlænget median PFS og OS ved behandling med pembrolizumab versus kemoterapi, uafhængig af behandlingslinje (61). I en metaanalyse af 4 randomiserede studier inkluderedes 2545 patienter, hvoraf 123 patienter (4,8 %) havde MSI-H tumorer. HR for OS med immunterapi var 0,34 for patienter med MSI-H tumorer versus 0,85 for øvrige patienter (62).

Ad anbefaling 12: Effekten af palliativ strålebehandling er begrænset underbygget af kliniske studier. Der findes små retrospektive analyser, som viser effekt på blødning, smerter og obstruktive symptomer. Hyppigt anvendte eksterne stråledoser er 20-35 Gy/ givet som 3-15 fraktioner med 2-5 Gy per fraktion (63-65). Baseret på klinisk erfaring anvendes ekstern strålebehandling til symptomlindring af malign obstruktion, blødning, slimdannelse og synkesmerter. Evidensen herfor er baseret på et randomiseret studie (63) og overvejende retrospektive opgørelse med et begrænset antal patienter (65). Et internationalt multicenter fase III studium udført i perioden 2003-2012 sammenlignede kemoradioterapi med radioterapi alene hos 220 patienter med lokal-avanceret eller metastatisk esophaguscancer. Studiet viste, at palliativ kemoradioterapi gav en ikke statistisk forskellig reduktion i dysfagi-score sammenlignet med radioterapi alene, og uden forskel i overlevelsen, hhv. i dysfagi-progressions-fri overlevelse, og med signifikant mere grad 3-4 toksicitet i kombinationsarmen. Studiet konkluderede, at strålebehandling alene er en sikker behandling af malign dysfagi

(63). I et systematisk review med metaanalyse rapporteredes, at mere end 2/3 af patienterne havde klinisk effekt af pallierende strålebehandling med acceptabel toksicitet (65). Syv retrospektive studier med få patienter (n=15-115) udført fra 2006 til 2010 dannede grundlag for analysens konklusioner.

Flere studier har undersøgt effekten af tillæg af radioterapi til stentanlægglese. I et fase III studium blev 220 patienter randomiseret til standardbehandling med stent versus stent + radioterapi. Tillæg af radioterapi ændrede ikke på dysfagi-deterioration-free-survival eller på andelen af patienter, der oplevede behandlingskrævende dysfagi ved 12 uger eller OS, men der fandtes nedsat blødningsrisiko, behov for blodtransfusion (25 % versus 13 %) og forekomst af grad 3-4 øvre gastrointestinal blødning (4 % versus 2 %). Der var ingen øget risiko forbundet med tillæg af strålebehandling (66). En metaanalyse med 9 studier og 851 patienter undersøgte ligeledes effekten af tillæg af radioterapi til stentanlæggelse. Man fandt signifikant forbedring af dysfagi og OS, men ingen effekt på blødning. Kun tre af de ni studier i metaanalysen var randomiserede (67).

Patientværdier og – præferencer

Ved valg af behandling bør patienten informeres om de relevante dokumenterede behandlingsmuligheder. Patientens præferencer skal veje tungt i det endelige behandlingsvalg. Beslutning om hvilken behandling der vælges påvirkes af patientens præferencer i forhold til mulig effekt af behandlingen og risiko for bivirkninger. Tilrettelæggelse af den palliative behandling vil blive lavet i samråd med patienten i form af fælles beslutningstagen ("Shared decision making"). Ved ophør af behandling informeres patienten om rationalet bag og patientens ønsker høres.

Onkologisk behandling af patienter med ikke-kurabelt planocellulært karcinom

A: Systemisk behandling

13. Alle behandlingsegnede patienter bør have foretaget bestemmelse af PD-L1-score (både CPS og TPS) og MMR/MSI-status før behandling (1a, A)

14. Behandling i 1. linje med to-stof kemoterapi (platin + fluoropyrimidin) eller enkeltstof kemoterapi med paclitaxel bør tilbydes behandlingsegnede patienter i PS 0-2 afhængig af behandlingsmål, bivirkningsprofil og patientønske. (1a, A)

PD-L1 positive:

15. Behandling med pembrolizumab + platin- og fluoropyrimidin anbefales i 1. linje til patienter i PS 0-1 med planocellulært carcinom og PD-L1 CPS ≥10 (1a, A) •

• Anbefalet af Medicinrådet som standardbehandling i Danmark

16. **Behandling med nivolumab + platin- og fluoropyrimidin anbefales i 1. linje til patienter i PS 0-1 med planocellulært carcinom og PD-L1 TPS ≥1 % (1a, A)** •

• Anbefalet af Medicinrådet som standardbehandling i Danmark

17. **Behandling med tislelizumab + platin- og fluoropyrimidin-baseret kemoterapi anbefales i 1. linje til patienter i PS 0-1 med planocellulært carcinom og PD-L1 TAP score ≥ 5% (1b, A)** •••

••• Ikke vurderet af Medicinrådet, godkendt af EMA

18. **Behandling med nivolumab + ipilimumab anbefales i 1. linje til patienter i PS 0-1 med planocellulært carcinom og PD-L1 TPS ≥1 % (1a, A)** •••

••• Ikke vurderet af Medicinrådet, godkendt af EMA

19. **Behandling med nivolumab anbefales i 2. linje til patienter i god almen tilstand, som ikke tidligere har modtaget behandling med checkpointinhibitor (1b, A)** ••

•• Ikke anbefalet af Medicinrådet som standardbehandling i Danmark da Sundhedsvæsenets omkostninger til lægemidlet ikke er rimelige i forhold til effekten

20. **Behandling med tislelizumab anbefales i 2. linje til patienter i god almen tilstand, som ikke tidligere har modtaget behandling med checkpointinhibitor (1b, A)** •••

••• Ikke vurderet af Medicinrådet, godkendt af EMA

B: Palliativ strålebehandling:

21. **Palliativ ekstern strålebehandling kan anvendes ved lokale gener som blødning, smerter eller obstruktion (2b, B)**

Litteratur og evidensgennemgang

Ad anbefaling 14: Anvendelsen af pallierende kemoterapi ved planocellulær esophaguscancer har hidtil været baseret på studier af lav grad af evidens. Studierne er ældre, med lille patientantal og suboptimale kemoterapi-regimer. I en metaanalyse af 4 randomiserede studier med i alt 268 patienter med kemoterapi eller targeteret behandling i 1. linje versus kontrolarm fandtes forlænget median OS fra 6,5 til 8,0 mdr. (HR=0,76). Kun i to af studierne var interventionen testet mod ikke-aktiv behandling (68). Der er for nyligt publiceret et 1.linje, fase III studium, hvor 281 patienter i PS0-2 med ikke-kurabelt karcinom i spiserør og GEJ (95.7% med planocellulært carcinom) blev randomiseret til ugentlig paclitaxel + BSC versus BSC alene. Studiet var

velbalanceret, dog modtog flere patienter post-progression terapi i kemoterapi-armen (50.7%) end i BSC-armen (27.5%). Den mediane overlevelse blev forlænget fra 4,2 til 9,2 måneder (HR 0,49). Median PFS blev øget fra 2,1 til 4,2 måneder, responsraten blev øget fra 2,9 % til 39 %, og 1-års overlevelsen blev øget fra 11 % til 32 % uden signifikant øgning af ≥grad 3 bivirkninger., QoL blev øget i interventionsarmen. Median dysfagi-fri overlevelse blev øget fra 2,9 til 14,8 mdr. (69) . I to fase III studier med kemoterapi + immunterapi versus kemoterapi (21, 70) var kemoterapi-backbone platin og fluoropyrimidin Den mediane overlevelse i kontrolarmene var hhv. 8,8 mdr. (KEYNOTE-590) og 10,7 mdr. (CheckMate 648). Behandling med trifluridine/tipiracil eller ramucirumab er ikke afprøvet og anvendes derfor ikke til planocellulært karcinom. 2. linje-behandling er sparsomt undersøgt og ingen randomiserede studier har vist en overlevelsesgevinst.

Ad anbefaling 15-18: I 1. linje foreligger flere positive studier: Et asiatisk fase III studium undersøgte effekt og sikkerhed af PD-1-hæmmeren camrelizumab + kemoterapi sammenlignet med kemoterapi alene hos 596 patienter med planocellulært carcinom i esophagus. Kemoterapien bestod af cisplatin og paclitaxel. Der fandtes signifikant effekt på OS ved tillæg af camrelizumab uanset PD-L1 ekspression (71).
Et andet fase III studium (KEYNOTE-590) undersøgte pembrolizumab + kemoterapi sammenlignet med kemoterapi alene hos patienter med esophagus- og GEJ-cancer, Siewert type 1 (begge histologier). I alt blev 749 patienter inkluderet. Hos patienter med CPS ≥10 (halvdelen) blev den mediane OS forlænget fra 8,8 til 13,9 mdr. ved behandling med pembrolizumab + kemoterapi (HR=0,62). Den mediane PFS blev forlænget med 2 mdr. (21).
Et fase III studium (CheckMate 648) undersøgte nivolumab + kemoterapi eller nivolumab+ipilimumab overfor kemoterapi alene hos patienter med planocellulært carcinom (70, 72). I alt blev 970 patienter inkluderet, hvoraf halvdelen var PD-L1 positive (TPS ≥1 %). Efter minimum 29 mdr. follow-up sås ved sammenligning af kemoterapi + nivolumab versus kemoterapi forlænget median OS for hele gruppen, men størst var gevinsten ved TPS ≥1 % med en median overlevelse på 15,0 mdr. sammenlignet med 9,1 mdr. (HR=0,59). Median PFS blev øget fra 4,4 til 6,8 mdr. (HR=0,67). I gruppen med TPS ≥1% behandlet med nivolumab+ipilimumab sås øget median OS fra 9,1 mdr. til 13,1 mdr. (HR=0,62). PD-L1-ekspression blev evalueret forskelligt i CM 648 og KN-590 med hhv. TPS (>1 %) og CPS (>10), men i begge studier definerede cutpoint af scoren cirka halvdelen af patienterne.
Et fase III studium, Rationale 306, undersøgte effekt af tislelizumab hos patienter med planocellulært carcinom. Der randomiseredes til tislelizumab og platin + fluoropyrimidine-baseret kemoterapi versus kemoterapi alene. Det primære endepunkt var OS i hele gruppen. 649 patienter blev randomiseret, 358 (55 %) med TAP score ≥5 %. Efter 3 års follow-up blev den mediane OS forlænget fra 10,0 til 19,1 mdr. (HR=0,62), PFS blev øget fra 5,5 til 8,2 mdr. (HR=0,50) i gruppen med TAP score ≥5 %. Der sås effekt i alle subgrupper, herunder i den vestlige population, som udgjorde 24 % (HR=0,66) (28, 73). Post-hoc analyse viste overensstemmelse mellem PD-L1-ekspression udtrykt som CPS eller TAP score.

En række fase III-studier er udelukkende udført i Asien med stoffer, som ikke forventes at blive markedsført i Europa (Tabel1).

Tabel 1. Asiatiske fase III-studier med checkpointinhibitorer i 1. linje

Studie	Antal patienter	Patienter	Intervention	Resultat
GEMSTONE-304 (74)	540	ESCC	Kemo +/- sugemalimab (anti-PD-L1)	Forbedret PFS (6,2 vs. 5,4 mdr. HR=0,67) og OS (15,3 vs. 11,5 mdr., HR=0.70), ORR 60,1 % vs. 45,2 %
Serplulimab (75)	551	ESCC PD-L1 CPS ≥1	Kemo +/- serplulimab (anti-PD-1)	Forbedret PFS (5,8 vs. 5,3 mdr., HR=0,60) og OS (15,3 vs. 11,8 mdr., HR=0,68)
JUPITER-06 (76)	514	ESCC	Kemo +/- toripalimab (anti-PD-1)	Forbedret PFS (5,7 vs. 5,5 mdr. HR=0,58) og OS (17 vs. 11 mdr. HR=0,58)
ORIENT-15 (77) ORIENT-15 QoL (78)	659	ESCC	Kemo +/- sintilimab (anti-PD-1)	Forbedret OS (16,7 vs. 12,5 mdr., HR=0,63) og PFS (7,2 vs. 5,7 mdr., HR=0,57) Signifikant forbedring i flere HR-QoL mål
ORIENT-16 (79)	650	(Adenocarcinom)	Kemo +/- sintilimab (anti-PD-1)	Forbedret OS (15,2 vs. 12,3 mdr., HR=0,77) og i gruppen med CPS≥5 forbedret OS (18,4 vs 12,9 mdr., HR=0,66)

Ad anbefaling 19-20: Flere studier har undersøgt værdien af checkpointinhibitorer i senere behandlingslinjer: I et fase II studium med pembrolizumab i 3. eller senere linje sås hos 121 patienter med esophaguscancer en responsrate på 10 %. Andelen af planocellulære carcinomer var 52 %, og hos disse var responsraten 14 %. Der fandtes PD-L1 overekspression (CPS >10) hos halvdelen og blandt disse var responsraten 14 % (80). I et fase III studium blev 419 patienter (96 % asiatiske) med planocellulær cancer randomiseret til nivolumab eller behandling med taxan som 2.-linjebehandling. Ét- og 2-årsoverlevelsen blev øget fra 34 til 47 % og fra 21 til 31 % ved behandling med nivolumab, uafhængigt af PD-L1 ekspression (81). I et andet fase III forsøg

randomiseredes 628 patienter til pembrolizumab versus kemoterapi (taxan eller irinotecan) i 2. linje. I en subgruppeanalyse af de 168 patienter, som havde planocellulært carcinom og PD-L1 overekspression (CPS >10), blev overlevelsen forlænget fra 6,7 til 10,1 mdr. (HR=0,61) (82). I et fase III studium, Rationale 302, blev 512 patienter randomiseret til tislelizumab eller kemoterapi (taxan eller irinotecan) i 2.linje. Den mediane OS blev forlænget fra 6,3 til 8,6 mdr. (HR=0,70) (83). QoL blev bevaret i længere tid i tislelizumab-armen sammenlignet med kontrolarmen (84).

Ad anbefaling 21: Der henvises til anbefaling 12 for gennemgang.

Patientværdier og – præferencer

Ved valg af behandling bør patienten informeres om de relevante dokumenterede behandlingsmuligheder. Patientens præferencer skal veje tungt i det endelige behandlingsvalg. Beslutning om hvilken behandling der vælges påvirkes af patientens præferencer i forhold til mulig effekt af behandlingen og risiko for bivirkninger. Tilrettelæggelse af den palliative behandling vil blive lavet i samråd med patienten i form af fælles beslutningstagen (”Shared decision making”). Ved ophør af behandling informeres patienten om rationalet bag og patientens ønsker høres.

4. Referencer

1. DECG. Dansk Esophagus-, Cardia- og Ventrikelkarcinomdatabase · National årsrapport 2018 RKKP's Videncenter · www.rkkp.dk. 2020.
2. Al-Batran SE, Hartmann JT, Probst S, Schmalenberg H, Hollerbach S, Hofheinz R, et al. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. J Clin Oncol. 2008;26(9):1435-42.
3. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, Majlis A, Constenla M, Boni C, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. J Clin Oncol. 2006;24(31):4991-7.
4. Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M, Coxon F, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. N Engl J Med. 2008;358(1):36-46.
5. Wagner AD, Syn NL, Moehler M, Grothe W, Yong WP, Tai BC, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2017;8:CD004064.
6. NCCN. NCCN Clinical Practice Guideline Gastric Cancer Version 5.2024. NCCNorg. 2024.
7. Paulsen NH, Qvortrup C, Damkier P. Test for aktivitet af dihydropyrimidine dehydrogenase forud for behandling med 5-fluorouracil- (i.v.). Aarhus N: DMCG.dk; 2024 2024.
8. Kang YK, Kang WK, Shin DB, Chen J, Xiong J, Wang J, et al. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. Ann Oncol. 2009;20(4):666-73.
9. Bouche O, Raoul JL, Bonnetain F, Giovannini M, Etienne PL, Lledo G, et al. Randomized multicenter phase II trial of a biweekly regimen of fluorouracil and leucovorin (LV5FU2), LV5FU2 plus cisplatin, or LV5FU2 plus irinotecan in patients with previously untreated metastatic gastric cancer: a Federation Francophone de Cancerologie Digestive Group Study--FFCD 9803. J Clin Oncol. 2004;22(21):4319-28.
10. Dank M, Zaluski J, Barone C, Valvere V, Yalcin S, Peschel C, et al. Randomized phase III study comparing irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid to cisplatin combined with 5-fluorouracil in chemotherapy naive patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction. Ann Oncol. 2008;19(8):1450-7.
11. Guimbaud R, Louvet C, Ries P, Ychou M, Maillard E, Andre T, et al. Prospective, randomized, multicenter, phase III study of fluorouracil, leucovorin, and irinotecan versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine in advanced gastric adenocarcinoma: a French intergroup (Federation Francophone de Cancerologie Digestive, Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, and Groupe Cooperateur Multidisciplinaire en Oncologie) study. J Clin Oncol. 2014;32(31):3520-6.
12. Wang J, al. e. Randomized multicenter phase III study of a modified docetaxel and cisplatin plus fluorouracil regimen compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced or locally recurrent gastric cancer,. Gastric Cancer. 2016.
13. Shah MA, Janjigian YY, Stoller R, Shibata S, Kemeny M, Krishnamurthi S, et al. Randomized Multicenter Phase II Study of Modified Docetaxel, Cisplatin, and Fluorouracil (DCF) Versus DCF Plus Growth Factor Support in Patients With Metastatic Gastric Adenocarcinoma: A Study of the US Gastric Cancer Consortium. J Clin Oncol. 2015;33(33):3874-9.
14. Al-Batran SE, Hartmann JT, Hofheinz R, Homann N, Rethwisch V, Probst S, et al. Biweekly fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel (FLOT) for patients with metastatic adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction: a phase II trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. Ann Oncol. 2008;19(11):1882-7.
15. Al-Batran SE, Pauligk C, Homann N, Hartmann JT, Moehler M, Probst S, et al. The feasibility of triple-drug chemotherapy combination in older adult patients with oesophagogastric cancer: a randomised trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (FLOT65+). Eur J Cancer. 2013;49(4):835-42.

16. Ramaswamy A, Bhargava P, Dubashi B, Gupta A, Kapoor A, Srinivas S, et al. Docetaxel-oxaliplatin-capecitabine/5-fluorouracil (DOX/F) followed by docetaxel versus oxaliplatin-capecitabine/5-fluorouracil (CAPOX/FOLFOX) in HER2-negative advanced gastric cancers. JNCI cancer spectrum. 2024;8(4):pkae054.
17. Hall PS, Swinson D, Cairns DA, Waters JS, Petty R, Allmark C, et al. Efficacy of Reduced-Intensity Chemotherapy With Oxaliplatin and Capecitabine on Quality of Life and Cancer Control Among Older and Frail Patients With Advanced Gastroesophageal Cancer: The GO2 Phase 3 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2021;7(6):869-77.
18. Kang YK, Chen LT, Ryu MH, Oh DY, Oh SC, Chung HC, et al. Nivolumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in patients with HER2-negative, untreated, unresectable advanced or recurrent gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ATTRACTION-4): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2022;23(2):234-47.
19. Boku N, Omori T, Shitara K, Sakuramoto S, Yamaguchi K, Kato K, et al. Nivolumab plus chemotherapy in patients with HER2-negative, previously untreated, unresectable, advanced, or recurrent gastric/gastroesophageal junction cancer: 3-year follow-up of the ATTRACTION-4 randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Gastric Cancer: Official Journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association. 2024;27(6):1287-301.
20. Shitara K, Van Cutsem E, Bang YJ, Fuchs C, Wyrwicz L, Lee KW, et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab or Pembrolizumab Plus Chemotherapy vs Chemotherapy Alone for Patients With First-line, Advanced Gastric Cancer: The KEYNOTE-062 Phase 3 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2020;6(10):1571-80.
21. Sun JM, Shen L, Shah MA, Enzinger P, Adenis A, Doi T, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet. 2021;398(10302):759-71.
22. Mansoor W, Joo S, Norquist JM, Kato K, Sun J-M, Shah MA, et al. Health-related quality-of-life analysis from KEYNOTE-590: pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy for advanced esophageal cancer. The Oncologist. 2024;29(10):e1324-e35.
23. Rha SY, Oh D-Y, Yañez P, Bai Y, Ryu M-H, Lee J, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for HER2-negative advanced gastric cancer (KEYNOTE-859): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2023;24(11):1181-95.
24. Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, Garrido M, Salman P, Shen L, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2021;398(10294):27-40.
25. Shitara K, Ajani JA, Moehler M, Garrido M, Gallardo C, Shen L, et al. Nivolumab plus chemotherapy or ipilimumab in gastro-oesophageal cancer. Nature. 2022;603(7903):942-8.
26. YY J, JA A, M M, L S, al. GMe. First-Line Nivolumab Plus Chemotherapy for Advanced Gastric, Gastroesophageal Junction, and Esophageal Adenocarcinoma: 3-Year Follow-Up of the Phase III CheckMate 649 Trial. Journal of Clinical Oncology. 2024;42(17):2012-20.
27. Qiu MZ, Oh DY, Kato K, Arkenau T, Tabernero J, Correa MC, et al. Tislelizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy as first line treatment for advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma: RATIONALE-305 randomised, double blind, phase 3 trial. Bmj. 2024;385:e078876.
28. : European Medicine Agency; [An official website of European Uninon]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tevimbra.
29. Janjigian YY, Bendell J, Calvo E, Kim JW, Ascierto PA, Sharma P, et al. CheckMate-032 Study: Efficacy and Safety of Nivolumab and Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Metastatic Esophagogastric Cancer. J Clin Oncol. 2018;36(28):2836-44.

30. Bang YJ, Kang YK, Catenacci DV, Muro K, Fuchs CS, Geva R, et al. Pembrolizumab alone or in combination with chemotherapy as first-line therapy for patients with advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: results from the phase II nonrandomized KEYNOTE-059 study. Gastric Cancer. 2019;22(4):828-37.
31. Fuchs CS, Doi T, Jang RW, Muro K, Satoh T, Machado M, et al. Safety and Efficacy of Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Previously Treated Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer: Phase 2 Clinical KEYNOTE-059 Trial. JAMA Oncol. 2018;4(5):e180013.
32. Shitara K, Ozguroglu M, Bang YJ, Di Bartolomeo M, Mandala M, Ryu MH, et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. Lancet. 2018;392(10142):123-33.
33. Bang YJ, Ruiz EY, Van Cutsem E, Lee KW, Wyrwicz L, Schenker M, et al. Phase III, randomised trial of avelumab versus physician's choice of chemotherapy as third-line treatment of patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer: primary analysis of JAVELIN Gastric 300. Ann Oncol. 2018;29(10):2052-60.
34. Shitara K, Lordick F, Bang Y-J, Enzinger P, Ilson D, Shah MA, et al. Zolbetuximab plus mFOLFOX6 in patients with CLDN18.2-positive, HER2-negative, untreated, locally advanced unresectable or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (SPOTLIGHT): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet (London, England). 2023;401(10389):1655-68.
35. Shah MA, Shitara K, Ajani JA, Bang Y-J, Enzinger P, Ilson D, et al. Zolbetuximab plus CAPOX in CLDN18.2-positive gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: the randomized, phase 3 GLOW trial. Nature Medicine. 2023;29(8):2133-41.
36. Lordick F, Van Cutsem E, Shitara K, Xu RH, Ajani JA, Shah MA, et al. Health-related quality of life in patients with CLDN18.2-positive, locally advanced unresectable or metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: results from the SPOTLIGHT and GLOW clinical trials. ESMO open. 2024;9(8):103663.
37. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet. 2010;376(9742):687-97.
38. Hecht JR, Bang YJ, Qin SK, Chung HC, Xu JM, Park JO, et al. Lapatinib in Combination With Capecitabine Plus Oxaliplatin in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Advanced or Metastatic Gastric, Esophageal, or Gastroesophageal Adenocarcinoma: TRIO-013/LOGiC--A Randomized Phase III Trial. J Clin Oncol. 2016;34(5):443-51.
39. Satoh T, Xu RH, Chung HC, Sun GP, Doi T, Xu JM, et al. Lapatinib plus paclitaxel versus paclitaxel alone in the second-line treatment of HER2-amplified advanced gastric cancer in Asian populations: TyTAN--a randomized, phase III study. J Clin Oncol. 2014;32(19):2039-49.
40. Tabernero J, Hoff PM, Shen L, Ohtsu A, Shah MA, Cheng K, et al. Pertuzumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2-positive metastatic gastric or gastro-oesophageal junction cancer (JACOB): final analysis of a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 study. Lancet Oncol. 2018;19(10):1372-84.
41. Thuss-Patience PC, Shah MA, Ohtsu A, Van Cutsem E, Ajani JA, Castro H, et al. Trastuzumab emtansine versus taxane use for previously treated HER2-positive locally advanced or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (GATSBY): an international randomised, open-label, adaptive, phase 2/3 study. Lancet Oncol. 2017;18(5):640-53.
42. Shah MA, Xu RH, Bang YJ, Hoff PM, Liu T, Herraez-Baranda LA, et al. HELOISE: Phase IIIb Randomized Multicenter Study Comparing Standard-of-Care and Higher-Dose Trastuzumab Regimens Combined With Chemotherapy as First-Line Therapy in Patients With Human Epidermal Growth Factor

Receptor 2-Positive Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma. J Clin Oncol. 2017;35(22):2558-67.
43. Makiyama A, Sukawa Y, Kashiwada T, Kawada J, Hosokawa A, Horie Y, et al. Randomized, Phase II Study of Trastuzumab Beyond Progression in Patients With HER2-Positive Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer: WJOG7112G (T-ACT Study). J Clin Oncol. 2020;38(17):1919-27.
44. Tabernero J, Hoff PM, Shen L, Ohtsu A, Shah MA, Siddiqui A, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and chemotherapy in HER2-positive gastric/gastroesophageal junction cancer: end-of-study analysis of the JACOB phase III randomized clinical trial. Gastric Cancer. 2023;26(1):123-31.
45. Janjigian YY, Kawazoe A, Bai Y, Xu J, Lonardi S, Metges JP, et al. Pembrolizumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2-positive gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma: interim analyses from the phase 3 KEYNOTE-811 randomised placebo-controlled trial. Lancet (London, England). 2023;402(10418):2197-208.
46. Ford HE, Marshall A, Bridgewater JA, Janowitz T, Coxon FY, Wadsley J, et al. Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): an open-label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2014;15(1):78-86.
47. Kang JH, Lee SI, Lim DH, Park KW, Oh SY, Kwon HC, et al. Salvage chemotherapy for pretreated gastric cancer: a randomized phase III trial comparing chemotherapy plus best supportive care with best supportive care alone. J Clin Oncol. 2012;30(13):1513-8.
48. Thuss-Patience PC, Kretzschmar A, Bichev D, Deist T, Hinke A, Breithaupt K, et al. Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer--a randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). Eur J Cancer. 2011;47(15):2306-14.
49. Hironaka S, Ueda S, Yasui H, Nishina T, Tsuda M, Tsumura T, et al. Randomized, open-label, phase III study comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer without severe peritoneal metastasis after failure of prior combination chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum: WJOG 4007 trial. J Clin Oncol. 2013;31(35):4438-44.
50. Kim HS, Kim HJ, Kim SY, Kim TY, Lee KW, Baek SK, et al. Second-line chemotherapy versus supportive cancer treatment in advanced gastric cancer: a meta-analysis. Ann Oncol. 2013;24(11):2850-4.
51. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, Dumitru F, Passalacqua R, Goswami C, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2014;383(9911):31-9.
52. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, Oh SC, Bodoky G, Shimada Y, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2014;15(11):1224-35.
53. Kang Y-K, Ryu M-H, Di Bartolomeo M, Chau I, Yoon H, Kim JG, et al. Rivoceranib, a VEGFR-2 inhibitor, monotherapy in previously treated patients with advanced or metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer (ANGEL study): an international, randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. Gastric Cancer: Official Journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association. 2024;27(2):375-86.
54. Wang F, Shen L, Guo W, Liu T, Li J, Qin S, et al. Fruquintinib plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel for gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: the randomized phase 3 FRUTIGA trial. Nature Medicine. 2024;30(8):2189-98.
55. Shitara K, Doi T, Dvorkin M, Mansoor W, Arkenau HT, Prokharau A, et al. Trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2018;19(11):1437-48.

56. Baeksgaard Jensen L, Yilmaz M, Nordsmark M, Möller S, Elle IC, Ladekarl M, et al. TRIFLURIDINE/TIPIRACIL (FTD/TPI) with or without bevacizumab in previously treated patients with esophago-gastric adenocarcinoma, a randomised phase III trial. EClinicalMedicine. 2024;70:102521.
57. Shitara K, Bang YJ, Iwasa S, Sugimoto N, Ryu MH, Sakai D, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Gastric Cancer. N Engl J Med. 2020;382(25):2419-30.
58. Ku Gea. 1205MO - Updated analysis of DESTINY-Gastric02: A phase II single-arm trial of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in western patients (Pts) with HER2-positive (HER2+) unresectable/metastatic gastric/gastroesophageal junction (GEJ) cancer who progressed on or after trastuzumab-containing regimen. Annals of Oncology. 2022;33.
59. Le DT, Durham JN, Smith KN, Wang H, Bartlett BR, Aulakh LK, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. Science. 2017;357(6349):409-13.
60. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, Di Giacomo AM, De Jesus-Acosta A, Delord JP, et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. J Clin Oncol. 2020;38(1):1-10.
61. Chao J, Fuchs CS, Shitara K, Tabernero J, Muro K, Van Cutsem E, et al. Assessment of Pembrolizumab Therapy for the Treatment of Microsatellite Instability-High Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer Among Patients in the KEYNOTE-059, KEYNOTE-061, and KEYNOTE-062 Clinical Trials. JAMA Oncol. 2021;7(6):895-902.
62. Pietrantonio F, Randon G, Di Bartolomeo M, Luciani A, Chao J, Smyth EC, et al. Predictive role of microsatellite instability for PD-1 blockade in patients with advanced gastric cancer: a meta-analysis of randomized clinical trials. ESMO Open. 2021;6(1):100036.
63. Penniment MG, De Ieso PB, Harvey JA, Stephens S, Au HJ, O'Callaghan CJ, et al. Palliative chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for dysphagia in advanced oesophageal cancer: a multicentre randomised controlled trial (TROG 03.01). Lancet Gastroenterol Hepatol. 2018;3(2):114-24.
64. Tey J, Back MF, Shakespeare TP, Mukherjee RK, Lu JJ, Lee KM, et al. The role of palliative radiation therapy in symptomatic locally advanced gastric cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007;67(2):385-8.
65. Tey J, Soon YY, Koh WY, Leong CN, Choo BA, Ho F, et al. Palliative radiotherapy for gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. Oncotarget. 2017;8(15):25797-805.
66. Adamson D, Byrne A, Porter C, Blazeby J, Griffiths G, Nelson A, et al. Palliative radiotherapy after oesophageal cancer stenting (ROCS): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2021;6(4):292-303.
67. Xu Z, Liu H, Li S, Han Z, Chen J, Liu X, et al. Palliative radiotherapy combined with stent insertion to relieve dysphagia in advanced esophageal carcinoma patients: A systematic review and meta-analysis. Front Oncol. 2022;12:986828.
68. Janmaat VT, Steyerberg EW, van der Gaast A, Mathijssen RH, Bruno MJ, Peppelenbosch MP, et al. Palliative chemotherapy and targeted therapies for esophageal and gastroesophageal junction cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2017;11:CD004063.
69. Noronha V, Patil VM, Menon N, Goud S, Singh A, Shah M, et al. Phase III randomized trial comparing palliative systemic therapy to best supportive care in advanced esophageal/GEJ cancer. International Journal of Cancer. 2024;155(12):2232-45.
70. Doki Y, Ajani JA, Kato K, Xu J, Wyrwicz L, Motoyama S, et al. Nivolumab Combination Therapy in Advanced Esophageal Squamous-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2022;386(5):449-62.
71. Luo H, Lu J, Bai Y, Mao T, Wang J, Fan Q, et al. Effect of Camrelizumab vs Placebo Added to Chemotherapy on Survival and Progression-Free Survival in Patients With Advanced or Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma: The ESCORT-1st Randomized Clinical Trial. JAMA. 2021;326(10):916-25.
72. Kato K, Doki Y, Chau I, Xu J, Wyrwicz L, Motoyama S, et al. Nivolumab plus chemotherapy or ipilimumab versus chemotherapy in patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma

(CheckMate 648): 29-month follow-up from a randomized, open-label, phase III trial. Cancer Medicine. 2024;13(9):e7235.
73. Xu J, Kato K, Raymond E, Hubner RA, Shu Y, Pan Y, et al. Tislelizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy as first-line treatment for advanced or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma (RATIONALE-306): a global, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. The Lancet Oncology. 2023;24(5):483-95.
74. Li J, Chen Z, Bai Y, Liu B, Li Q, Zhang J, et al. First-line sugemalimab with chemotherapy for advanced esophageal squamous cell carcinoma: a randomized phase 3 study. Nature Medicine. 2024;30(3):740-8.
75. Song Y, Zhang B, Xin D, Kou X, Tan Z, Zhang S, et al. First-line serplulimab or placebo plus chemotherapy in PD-L1-positive esophageal squamous cell carcinoma: a randomized, double-blind phase 3 trial. Nature Medicine. 2023;29(2):473-82.
76. Wang Z-X, Cui C, Yao J, Zhang Y, Li M, Feng J, et al. Toripalimab plus chemotherapy in treatment-naïve, advanced esophageal squamous cell carcinoma (JUPITER-06): A multi-center phase 3 trial. Cancer Cell. 2022;40(3):277-88.e3.
77. Lu Z, Wang J, Shu Y, Liu L, Kong L, Yang L, et al. Sintilimab versus placebo in combination with chemotherapy as first line treatment for locally advanced or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma (ORIENT-15): multicentre, randomised, double blind, phase 3 trial. BMJ (Clinical research ed). 2022;377:e068714.
78. Lu Z, Kong L, Wang B, Wang J, Liu L, Shu Y, et al. Effects of sintilimab plus chemotherapy as first-line treatment on health-related quality of life in patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma: results from the randomized phase 3 ORIENT-15 study. EClinicalMedicine. 2024;72:102623.
79. Xu J, Jiang H, Pan Y, Gu K, Cang S, Han L, et al. Sintilimab Plus Chemotherapy for Unresectable Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer: The ORIENT-16 Randomized Clinical Trial. JAMA. 2023;330(21):2064-74.
80. Shah MA, Kojima T, Hochhauser D, Enzinger P, Raimbourg J, Hollebecque A, et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Heavily Pretreated Patients With Advanced, Metastatic Adenocarcinoma or Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus: The Phase 2 KEYNOTE-180 Study. JAMA Oncol. 2019;5(4):546-50.
81. Kato K, Cho BC, Takahashi M, Okada M, Lin CY, Chin K, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2019;20(11):1506-17.
82. Kojima T, Shah MA, Muro K, Francois E, Adenis A, Hsu CH, et al. Randomized Phase III KEYNOTE-181 Study of Pembrolizumab Versus Chemotherapy in Advanced Esophageal Cancer. J Clin Oncol. 2020;38(35):4138-48.
83. Shen L, Kato K, Kim S-B, Ajani JA, Zhao K, He Z, et al. Tislelizumab Versus Chemotherapy as Second-Line Treatment for Advanced or Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma (RATIONALE-302): A Randomized Phase III Study. Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology. 2022;40(26):3065-76.
84. Van Cutsem E, Kato K, Ajani J, Shen L, Xia T, Ding N, et al. Tislelizumab versus chemotherapy as second-line treatment of advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma (RATIONALE 302): impact on health-related quality of life. ESMO open. 2022;7(4):100517.
85. Lordick F, Carneiro F, Cascinu S, Fleitas T, Haustermans K, Piessen G, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2022;33(10):1005-20.
86. Obermannová R, Alsina M, Cervantes A, Leong T, Lordick F, Nilsson M, et al. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2022;33(10):992-1004.

5. Metode

Litteratursøgning

Retningslinjen er en opdatering af den tidligere version 2.0, hvor litteraturen var fremsøgt ad hoc, med udgangspunkt i ESMO's guidelines. Til specifikke anbefalinger var foretaget søgninger på Pubmed med anvendelse af søgeord specifikke for anbefalingen. Til version 3.0 er udført en systematisk litteratursøgning jfr. Bilag 3.

Litteraturgennemgang

Der er i denne version af DEGC´s kliniske retningslinje anvendt nedenstående forenklede udgave af Oxford-skalaen (Oxford Centre for Evidence-based Medicine –Levels of Evidence (March 2009) Bilag 2.
Medlemmer under DEGC har tilpasset retningslinjen med afsæt i den allerede eksisterende retningslinje. Retningslinjesekretariatets vejledninger og metoder er benyttet til opdatering af nuværende retningslinje. Der er undervejs i processen løbende blevet sparret med kvalitetskonsulent i Retningslinjesekretariatet.

Der foreligger stærk evidens for pallierende behandling i første og anden linje med kemoterapi til patienter med adenocarcinom i esophagus, GEJ og ventrikel. Anbefalingerne bygger på studier, som i Oxford 2009 modellen, svarer til niveau 1 og niveau 2. Der er færre undersøgelser på området vedrørende pallierende kemoterapi til patienter med planocellulært carcinom i esophagus, men de peger på effekt af kemoterapi. Ligeledes foreligger kun få og små undersøgelser på området vedrørende pallierende strålebehandling, undersøgelserne peger på effekt af pallierende strålebehandling. På de sidstnævnte to områder må evidensen derfor karakteriseres som af beskeden til moderat kvalitet. Retningslinjen tager udgangspunkt i internationale guidelines, specielt Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (85) og Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (86) og til version 3.0 efterfølgende systematisk litteratursøgning og gennemgang af litteratur udgivet i perioden efter retningslinjerevision 2.0 (Bilag 3).

Formulering af anbefalinger

Retningslinjeudvalget består af repræsentanter fra de fire onkologiske centre, der behandler esophagus- og ventrikelcancer. De er lavet ved fælles møder i arbejdsgruppen med efterfølgende individuel udarbejdelse. Hele retningslinjen er gennemlæst og godkendt af alle i arbejdsgruppen.

Interessentinvolvering

Patienter har ikke været direkte involveret i udarbejdelsen af denne kliniske retningslinje.

Høring

Retningslinjen har ikke været i ekstern høring ud over DEGC, idet dens emne er udpræget specialiseret. Skulle det faglige indhold i retningslinjen i ekstern høring til fremtidige opdateringer, ville det kræve oversættelse og udenlandsk ekspertinvolvering.

Godkendelse

Faglig godkendelse:
Retningslinjen er gennemlæst, kommenteret og godkendt af DEGC bestyrelsen i multidisciplinært regi af bl.a. abdominal- og thoraxkirurger og de diagnostiske specialer.

Administrativ godkendelse:
9.april 2025.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Anbefalingerne vurderes ikke at give merudgifter i afdelingerne i forhold til det, der er klinisk praksis på nuværende tidspunkt. Nye behandlinger og behandlingsindikationer skal godkendes af Medicinrådet.

Behov for yderligere forskning

Der er behov for ny viden og nye behandlingsmuligheder til patienter med esophagus- og ventrikelcancer, da mulighederne for standardbehandlinger er begrænsede. Yderligere forskning vedrørende patientgruppen anbefales. Derudover anbefales at opgøre "real world" data af patientgrupper, der ikke er inkluderet i kliniske trials. DEGC har nedsat et forskningsudvalg til koordinering og optimering af den forskningsindsats, der pågår.

Forfattere og habilitet

- Lene Bæksgaard, Overlæge, Afdeling for Kræftbehandling, Rigshospitalet, ingen interessekonflikter
- Morten Ladekarl, Professor, Overlæge, Onkologisk afdeling, Aalborg Universitetshospital, ingen interessekonflikter
- Kristian Egebjerg, læge, Afdeling for Kræftbehandling, Rigshospitalet, har modtaget økonomisk støtte / honorar fra medicinalfirmaer i forbindelse med konferencedeltagelse og undervisning. Kristian Egebjerg deltog ikke i gennemgang af evidens eller ved formulering af anbefaling om Zolbetuximab, men havde ikke interessekonflikt i forhold til den øvrige retningslinje.

Jf. Habilitetspolitikken henvises til deklaration via Lægemiddelstyrelsens hjemmeside for detaljerede samarbejdsrelationer: https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/godkendelse/sundhedspersoners-tilknytning-til-virksomheder/lister-over-tilknytning-til-virksomheder/apotekere,-laeger,-sygeplejersker-og-tandlaeger

Plan for opdatering

Retningslinjen planlægges opdateret efter samme fremgangsmåde som for nuværende version 3.0 i 2027. Hidtil har processen for opdatering af de kliniske retningslinjer under DEGC ikke været systematisk og ensartet. Fremover vil opdateringsprocessen blive systematiseret ved en årlig audit af retningslinjen i forhold til behov for opdatering i henhold til nytilkommet klinisk evidens. Samtidig er der gennem den aktuelle proces i regi af Sundhedsvæsenets kvalitetsinstitut blevet sikret kliniske retningslinjer af mere ensartet karakter.

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 10.0 af skabelonen.

6. Monitorering

Udvikling af kvaliteten på dette område understøttes af viden fra DEGC i regi af Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut, idet indikatorerne i databasen skal belyse relevante kliniske retningslinjer.

Den kliniske kvalitetsdatabases styregruppe har mandatet til at beslutte databasens indikatorsæt, herunder hvilke specifikke processer og resultater der monitoreres i databasen.

Standarder og indikatorer

Udredning og behandling af esophagus- og ventrikel-kræft i Danmark har siden 2001 været tæt monitoreret gennem resultater samlet i DEGC´s database med indrapportering til hospitalsledelsessystemet og årlige offentlige rapporter.

Plan for audit og feedback

Der foregår årlig audit af DEGC databasen. Databasen ønskes via LPR opkobling samt ressourcetilførsel opgraderet til at kunne monitorere samtlige anbefalinger.

7. Bilag

Bilag 1 – Ændringslog fra tidligere versioner

Nyt siden version 1.0

Retningslinjeafsnit	**Beskrivelse af ændring**
Titel	*'Onkologisk behandling af non-kurabel cancer i esophagus, GEJ og ventrikel'* er ændret til *'Onkologisk behandling af ikke-kurabel cancer i esophagus og ventrikel'*
Anbefalinger	Anbefaling 1,3,4, 5, 9, 11, 12, 13 og 14 er nye Anbefaling 2,7 og 8 er blevet opdateret
Referencer	Nye referencer er tilføjet.

Bilag 2 – Evidens- og Anbefalingsstyrkegradueringsskala

Evidens- og Anbefalingsstyrkegradueringsskala (Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence (March 2009). https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/).

Bilag 3 – Litteratursøgestrategi og screening

Til retningslinjens version 3.0 er udført systematisk litteratursøgning og – screening. Der er udført separate litteratursøgninger for litteratur omhandlende henholdsvis kurativ og palliativ behandling. Søgeresultaterne er herefter poolet og abstract- og fuldtekstscreenet som anført i nedenstående PRISMA-diagram. Følgende søgestrenge er anvendt:

Palliativ søgestreng – anvendt til aktuelle retningslinje

(("Esophageal Neoplasms"[Mesh] OR "esophageal neoplasm"[Tiab:~3] OR "oesophageal neoplasm"[Tiab:~3] OR "Esophageal Neoplasms"[Tiab:~3] OR "oesophageal neoplasms"[Tiab:~3] OR "esophagus neoplasm"[Tiab:~3] OR "oesophagus neoplasm"[Tiab:~3] OR "esophagus neoplasms"[Tiab:~3] OR "oesophagus neoplasms"[Tiab:~3] OR "esophageal cancer"[Tiab:~3] OR "oesophageal cancer"[Tiab:~3] OR "esophageal cancers"[Tiab:~3] OR "oesophageal cancers"[Tiab:~3] OR "esophagus cancer"[Tiab:~3] OR "oesophagus cancer"[Tiab:~3] OR "esophagus cancers"[Tiab:~3] OR "oesophagus cancers"[Tiab:~3] OR "esophageal carcinoma"[Tiab:~3] OR "oesophageal carcinoma"[Tiab:~3] OR "esophageal adenocarcinoma"[Tiab:~3] OR "oesophageal adenocarcinoma"[Tiab:~3] OR ("Squamous Cell cancer"[Tiab] AND ("esophagus"[Tiab] OR "oesophagus"[Tiab] OR "esophageal"[Tiab] OR "oesophageal"[Tiab])) OR ("squamous cell carcinoma"[Tiab] AND ("esophagus"[Tiab] OR "oesophagus"[Tiab] OR "esophageal"[Tiab] OR "oesophageal"[Tiab])) OR (("esophagogastric junction"[Tiab] OR "oesophagogastric junction"[Tiab]) AND ("cancer*"[Tiab] OR "neoplasm*"[Tiab] OR "adenocarcinoma"[Tiab] OR "malignanc*"[Tiab] OR "carcinoma"[Tiab] OR "Squamous Cell cancer"[Tiab])) OR "Stomach Neoplasms"[Mesh] OR "stomach neoplasm"[Tiab:~3] OR "Stomach Neoplasms"[Tiab:~3] OR "gastric neoplasm"[Tiab:~3] OR "gastric neoplasms"[Tiab:~3] OR "Stomach Cancer"[Tiab:~3] OR "Stomach Cancers"[Tiab:~3] OR "gastric Cancer"[Tiab:~3] OR "gastric Cancers"[Tiab:~3]) AND ("Palliative Care"[Mesh] OR "Palliative"[Tiab] OR "Radiotherapy"[Mesh] OR "Radiotherapy"[MeSH Subheading] OR "Radiotherapy"[Tiab] OR "Chemotherapy"[Tiab] OR "Immunotherapy"[Mesh] OR "Immunotherapy"[Tiab] OR "Molecular Targeted Therapy"[Mesh] OR "Molecular Targeted Therapy"[Tiab:~3]) AND ("Overall survival"[Tiab:~3] OR "progression free survival"[Tiab:~3] OR "disease free survival"[Tiab:~3] OR "Toxicity"[Tiab] OR "progression free survival"[Mesh] OR "disease free survival"[Mesh] OR "Toxicity"[MeSH Subheading] OR "Quality of Life"[Mesh] OR "Quality of Life"[Tiab] OR "cancer-specific survival"[Tiab:~3] OR "event-free survival"[Tiab:~3]) AND ("phase III"[Tiab] OR "phase three"[Tiab] OR "phase 3"[Tiab] OR "clinical trial, phase iii"[Publication Type])) AND ((english[LA]) AND (2022:2025[pdat]))

Søgning opdelt i blokke:

("Esophageal Neoplasms"[Mesh] OR "esophageal neoplasm"[Tiab:~3] OR "oesophageal neoplasm"[Tiab:~3] OR "esophageal neoplasms"[Tiab:~3] OR "oesophageal neoplasms"[Tiab:~3] OR "esophagus neoplasm"[Tiab:~3] OR "oesophagus neoplasm"[Tiab:~3] OR "esophagus neoplasms"[Tiab:~3] OR "oesophagus neoplasms"[Tiab:~3] OR "esophageal cancer"[Tiab:~3] OR "oesophageal cancer"[Tiab:~3] OR "esophageal cancers"[Tiab:~3] OR "oesophageal cancers"[Tiab:~3] OR "esophagus cancer"[Tiab:~3] OR "oesophagus cancer"[Tiab:~3] OR "esophagus cancers"[Tiab:~3] OR "oesophagus cancers"[Tiab:~3] OR "esophageal carcinoma"[tiab:~3] OR "oesophageal carcinoma"[tiab:~3] OR "esophageal adenocarcinoma"[tiab:~3] OR "oesophageal adenocarcinoma"[tiab:~3] OR ("Squamous Cell cancer"[tiab] AND (esophagus[tiab] OR oesophagus[tiab] OR esophageal[tiab] OR oesophageal[tiab])) OR ("squamous cell carcinoma"[tiab] AND (esophagus[tiab] OR oesophagus[tiab] OR esophageal[tiab] OR oesophageal[tiab])) OR

(("esophagogastric junction"[tiab] OR "oesophagogastric junction"[tiab]) AND (cancer*[tiab] OR neoplasm*[tiab] OR adenocarcinoma[tiab] OR malignanc*[tiab] OR carcinoma[tiab] OR "squamous cell cancer"[tiab])) OR "Stomach Neoplasms"[Mesh] OR "stomach neoplasm"[Tiab:~3] OR "stomach neoplasms"[Tiab:~3] OR "gastric neoplasm"[Tiab:~3] OR "gastric neoplasms"[Tiab:~3] OR "Stomach Cancer"[Tiab:~3] OR "Stomach Cancers"[Tiab:~3] OR "gastric Cancer"[Tiab:~3] OR "gastric Cancers"[Tiab:~3])

AND ("Palliative Care"[Mesh] OR Palliative[tiab] OR "Radiotherapy"[Mesh] OR "radiotherapy" [Subheading] OR Radiotherapy[tiab] OR Chemotherapy[tiab] OR "Immunotherapy"[Mesh] OR Immunotherapy[tiab] OR "Molecular Targeted Therapy"[Mesh] OR "Molecular Targeted Therapy"[tiab:~3])

AND("Overall survival"[Tiab:~3] OR "Progression free survival"[Tiab:~3] OR "Disease free survival"[Tiab:~3] OR Toxicity[tiab] OR "Progression-Free Survival"[Mesh] OR "Disease-Free Survival"[Mesh] OR "toxicity" [Subheading] OR "Quality of Life"[Mesh] OR "quality of life"[tiab] OR "cancer-specific survival"[Tiab:~3] OR "event-free survival"[Tiab:~3])

Publikationstypefilter:

("phase III"[tiab] OR "phase three"[tiab] OR "phase 3"[tiab] OR "Clinical Trial, Phase III" [Publication Type]

Bilag 4 Søgeprotokol

Emne

Titel (på retningslinje)	Onkologisk behandling af ikke-kurabel cancer i esophagus og ventrikel
DMCG	DEGC
Kontakt med metodespecialist	*Udarbejdet i samarbejde med forskningsbibliotekar ved AUH*
Senest udfyldt	12/02/2025

Afgrænsning af emne	
Baggrund	*Til retningslinjen ønskes en opdateret søgning af videnskabelige studier med højt evidensniveau omhandlende interventionsstudier af behandling af ikke-kurable karcinomer i esophagus og ventrikel.*
Inklusions- og eksklusionskriterier	Publikationsdato: fra 1/6 2022 til 24/10 2024 *Sprog:Engelsk* *Publikationstype(-r):* *Peer reviewed videnskabelige artikler med en grad af evidens, der kan lede til ændring af retningslinjerne, dvs. kliniske randomiserede kontrollerede fase 3 studier Grad A.*

Emneord	Populationen[1]	Intervention[1]	Sammenlignings intervention[1]	Outcomes[1]
Engelsk *Alle tænkelige søgeord bør indsættes.*	Esophageal Neoplasms (med alle MESH synonymer) Esophageal Adenocarcinoma "Squamous Cell cancer" & (Esophagus OR Esophageal)	For alle: med alle MESH synonymer. Palliative treatment Chemoradiation Radiotherapy	For alle: med alle MESH synonymer. Chemoradiation Radiotherapy Chemotherapy	Overall survival Progression free survival Disease free survival Toxicity Quality of life

[1] Se vejledning for Valg af tema for yderligere eksempler og beskrivelse af 'Population', 'Intervention', 'Sammenlignings intervention' og 'Outcome'.

	esophagogastric junction & (cancer OR neoplasm OR adenocarcinoma OR malignancy OR adenocarcinoma OR squamous cell cancer) Stomach neoplasm (med alle MESH synonymer)	Chemotherapy Immunotherapy Molecular targeted therapy	Immunotherapy Molecular targeted therapy	

Databaser (primær litteratur)	**Dato for søgning (dd/mm/åååå)**	**Ansvarlig for søgningen (navn(e))**
Pubmed		Lene Bæksgaard Jensen

Oplæg til søgning

Et par noter til læsning af tabellen:

[tiab] = ordet/frasen er søgt i titel + abstract

[Tiab:~3] = ordene er søgt i titel + abstract og der må være op til tre ord imellem de to/tre ord

[Mesh] = ordet er et MeSH-ord

Ord skrevet med rødt = de ord der er taget udgangspunkt i

Ord overstreget med rød = ord som jeg faldt over under opbygning af søgning, men som ikke er medtaget

Populationen	Intervention	Sammenlignings intervention	Outcomes
Esophageal Neoplasms (med alle MESH synonymer) Esophageal Adenocarcinoma	For alle: med alle MESH synonymer. Palliative treatment Chemoradiation	For alle: med alle MESH synonymer. Chemoradiation Radiotherapy	Overall survival Progression free survival Disease free survival Toxicity

"Squamous Cell cancer" & (Esophagus OR Esophageal) esophagogastric junction & (cancer OR neoplasm OR adenocarcinoma OR malignancy OR adenocarcinoma OR squamous cell cancer) Stomach neoplasm (med alle MESH synonymer) "Esophageal Neoplasms"[Mesh] "esophageal neoplasm"[Tiab:~3] "oesophageal neoplasm"[Tiab:~3] "esophageal neoplasms"[Tiab:~3] "oesophageal neoplasms"[Tiab:~3] "esophagus neoplasm"[Tiab:~3] "oesophagus neoplasm"[Tiab:~3] "esophagus neoplasms"[Tiab:~3] "oesophagus neoplasms"[Tiab:~3] "esophageal cancer"[Tiab:~3] "oesophageal cancer"[Tiab:~3] "esophageal cancers"[Tiab:~3] "oesophageal cancers"[Tiab:~3] "esophagus cancer"[Tiab:~3] "oesophagus cancer"[Tiab:~3] "esophagus cancers"[Tiab:~3]	Radiotherapy Chemotherapy Immunotherapy Molecular targeted therapy "Palliative Care"[Mesh] Palliative[tiab] "Radiotherapy"[Mesh] "radiotherapy" [Subheading] Radiotherapy[tiab] Chemotherapy[tiab] "Immunotherapy"[Mesh] Immunotherapy[tiab] "Molecular Targeted Therapy"[Mesh] "Molecular Targeted Therapy"[tiab:~3] "Chemoradiotherapy"[Mesh] Chemoradiation[tiab] "Consolidation Chemotherapy"[Mesh] "Induction Chemotherapy"[Mesh] "Maintenance Chemotherapy"[Mesh] "Chemotherapy, Adjuvant"[Mesh] "Chemotherapy, Cancer, Regional Perfusion"[Mesh] "Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols"[Mesh]	Chemotherapy Immunotherapy Molecular targeted therapy	Quality of life "Overall survival"[Tiab:~3] "Progression free survival"[Tiab:~3] "Disease free survival"[Tiab:~3] Toxicity[tiab] "Progression-Free Survival"[Mesh] "Disease-Free Survival"[Mesh] "toxicity" [Subheading] "Quality of Life"[Mesh] "quality of life"[tiab] "cancer-specific survival"[Tiab:~3] "event-free survival"[Tiab:~3] Recurrence free survival postoperative survival long-term survival Kaplan-Meier disease-specific survival relapse-free survival survival outcomes survival

"oesophagus cancers"[Tiab:~3] "esophageal carcinoma"[tiab:~3] "oesophageal carcinoma"[tiab:~3] "esophageal adenocarcinoma"[tiab:~3] "oesophageal adenocarcinoma"[tiab:~3] ("Squamous Cell cancer"[tiab] AND (esophagus[tiab] OR oesophagus[tiab] OR esophageal[tiab] OR oesophageal[tiab])) ("squamous cell carcinoma"[tiab] AND (esophagus[tiab] OR oesophagus[tiab] OR esophageal[tiab] OR oesophageal[tiab])) (("esophagogastric junction"[tiab] OR "oesophagogastric junction"[tiab]) AND (cancer*[tiab] OR neoplasm*[tiab] OR adenocarcinoma[tiab] OR malignanc*[tiab] OR carcinoma[tiab] OR "squamous cell cancer"[tiab])) "Stomach Neoplasms"[Mesh] "stomach neoplasm"[Tiab:~3] "stomach neoplasms"[Tiab:~3] "gastric neoplasm"[Tiab:~3] "gastric neoplasms"[Tiab:~3] "Stomach Cancer"[Tiab:~3]	"Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy"[Mesh]		

"Stomach Cancers"[Tiab:~3] "gastric Cancer"[Tiab:~3] "gastric Cancers"[Tiab:~3]			

Samlet søgning (giver 175 referencer d. 6/11 2024):

(("Esophageal Neoplasms"[Mesh] OR "esophageal neoplasm"[Tiab:~3] OR "oesophageal neoplasm"[Tiab:~3] OR "Esophageal Neoplasms"[Tiab:~3] OR "oesophageal neoplasms"[Tiab:~3] OR "esophagus neoplasm"[Tiab:~3] OR "oesophagus neoplasm"[Tiab:~3] OR "esophagus neoplasms"[Tiab:~3] OR "oesophagus neoplasms"[Tiab:~3] OR "esophageal cancer"[Tiab:~3] OR "oesophageal cancer"[Tiab:~3] OR "esophageal cancers"[Tiab:~3] OR "oesophageal cancers"[Tiab:~3] OR "esophagus cancer"[Tiab:~3] OR "oesophagus cancer"[Tiab:~3] OR "esophagus cancers"[Tiab:~3] OR "oesophagus cancers"[Tiab:~3] OR "esophageal carcinoma"[Tiab:~3] OR "oesophageal carcinoma"[Tiab:~3] OR "esophageal adenocarcinoma"[Tiab:~3] OR "oesophageal adenocarcinoma"[Tiab:~3] OR ("Squamous Cell cancer"[Tiab] AND ("esophagus"[Tiab] OR "oesophagus"[Tiab] OR "esophageal"[Tiab] OR "oesophageal"[Tiab])) OR ("squamous cell carcinoma"[Tiab] AND ("esophagus"[Tiab] OR "oesophagus"[Tiab] OR "esophageal"[Tiab] OR "oesophageal"[Tiab])) OR (("esophagogastric junction"[Tiab] OR "oesophagogastric junction"[Tiab]) AND ("cancer*"[Tiab] OR "neoplasm*"[Tiab] OR "adenocarcinoma"[Tiab] OR "malignanc*"[Tiab] OR "carcinoma"[Tiab] OR "Squamous Cell cancer"[Tiab])) OR "Stomach Neoplasms"[Mesh] OR "stomach neoplasm"[Tiab:~3] OR "Stomach Neoplasms"[Tiab:~3] OR "gastric neoplasm"[Tiab:~3] OR "gastric neoplasms"[Tiab:~3] OR "Stomach Cancer"[Tiab:~3] OR "Stomach Cancers"[Tiab:~3] OR "gastric Cancer"[Tiab:~3] OR "gastric Cancers"[Tiab:~3]) AND ("Palliative Care"[Mesh] OR "Palliative"[Tiab] OR "Radiotherapy"[Mesh] OR "Radiotherapy"[MeSH Subheading] OR "Radiotherapy"[Tiab] OR "Chemotherapy"[Tiab] OR "Immunotherapy"[Mesh] OR "Immunotherapy"[Tiab] OR "Molecular Targeted Therapy"[Mesh] OR "Molecular Targeted Therapy"[Tiab:~3]) AND ("Overall survival"[Tiab:~3] OR "progression free survival"[Tiab:~3] OR "disease free survival"[Tiab:~3] OR "Toxicity"[Tiab] OR "progression free survival"[Mesh] OR "disease free survival"[Mesh] OR "Toxicity"[MeSH Subheading] OR "Quality of Life"[Mesh] OR "Quality of Life"[Tiab] OR "cancer-specific survival"[Tiab:~3] OR "event-free survival"[Tiab:~3]) AND ("phase III"[Tiab] OR "phase three"[Tiab] OR "phase 3"[Tiab] OR "clinical trial, phase iii"[Publication Type])) AND ((english[LA]) AND (2022:2025[pdat]))

Søgning opdelt i bloke:

("Esophageal Neoplasms"[Mesh] OR "esophageal neoplasm"[Tiab:~3] OR "oesophageal neoplasm"[Tiab:~3] OR "esophageal neoplasms"[Tiab:~3] OR "oesophageal neoplasms"[Tiab:~3] OR "esophagus neoplasm"[Tiab:~3] OR "oesophagus neoplasm"[Tiab:~3] OR "esophagus neoplasms"[Tiab:~3] OR "oesophagus neoplasms"[Tiab:~3] OR "esophageal cancer"[Tiab:~3] OR "oesophageal cancer"[Tiab:~3] OR "esophageal cancers"[Tiab:~3] OR "oesophageal cancers"[Tiab:~3] OR "esophagus cancer"[Tiab:~3] OR "oesophagus cancer"[Tiab:~3] OR "esophagus cancers"[Tiab:~3] OR "oesophagus cancers"[Tiab:~3] OR "esophageal carcinoma"[tiab:~3] OR "oesophageal carcinoma"[tiab:~3] OR "esophageal adenocarcinoma"[tiab:~3] OR "oesophageal adenocarcinoma"[tiab:~3] OR ("Squamous Cell cancer"[tiab] AND (esophagus[tiab] OR oesophagus[tiab] OR esophageal[tiab] OR oesophageal[tiab])) OR ("squamous cell carcinoma"[tiab] AND (esophagus[tiab] OR oesophagus[tiab] OR esophageal[tiab] OR oesophageal[tiab])) OR (("esophagogastric junction"[tiab] OR "oesophagogastric junction"[tiab]) AND (cancer*[tiab] OR neoplasm*[tiab] OR adenocarcinoma[tiab] OR malignanc*[tiab] OR carcinoma[tiab] OR "squamous cell cancer"[tiab])) OR "Stomach Neoplasms"[Mesh] OR "stomach neoplasm"[Tiab:~3] OR "stomach neoplasms"[Tiab:~3] OR "gastric neoplasm"[Tiab:~3] OR "gastric neoplasms"[Tiab:~3] OR "Stomach Cancer"[Tiab:~3] OR "Stomach Cancers"[Tiab:~3] OR "gastric Cancer"[Tiab:~3] OR "gastric Cancers"[Tiab:~3])

AND

("Palliative Care"[Mesh] OR Palliative[tiab] OR "Radiotherapy"[Mesh] OR "radiotherapy" [Subheading] OR Radiotherapy[tiab] OR Chemotherapy[tiab] OR "Immunotherapy"[Mesh] OR Immunotherapy[tiab] OR "Molecular Targeted Therapy"[Mesh] OR "Molecular Targeted Therapy"[tiab:~3])

AND

("Overall survival"[Tiab:~3] OR "Progression free survival"[Tiab:~3] OR "Disease free survival"[Tiab:~3] OR Toxicity[tiab] OR "Progression-Free Survival"[Mesh] OR "Disease-Free Survival"[Mesh] OR "toxicity" [Subheading] OR "Quality of Life"[Mesh] OR "quality of life"[tiab] OR "cancer-specific survival"[Tiab:~3] OR "event-free survival"[Tiab:~3])

Publikationstypefilter:

("phase III"[tiab] OR "phase three"[tiab] OR "phase 3"[tiab] OR "Clinical Trial, Phase III" [Publication Type])

8. Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk) og Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut. Indsatsen med retningslinjer er forstærket i forbindelse med Kræftplan IV og har til formål at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet i Danmark. Det faglige indhold er udformet og godkendt af den for sygdommen relevante DMCG. Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet har foretaget en administrativ godkendelse af indholdet. Yderligere information om kliniske retningslinjer på kræftområdet kan findes på: www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer

Retningslinjen er målrettet klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen og indeholder systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner og patienter, når de skal træffe beslutning om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse i specifikke kliniske situationer.

De kliniske retningslinjer på kræftområdet har karakter af faglig rådgivning. Retningslinjerne er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation.

Retningslinjen indeholder, ud over de centrale anbefalinger (kapitel 1 – quick guide), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3), referencer (kapitel 4) og anvendte metoder (kapitel 5).

Anbefalinger mærket A baserer sig på stærkeste evidens og anbefalinger mærket D baserer sig på svageste evidens. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations", findes her:

Generelle oplysninger om bl.a. patientpopulationen (kapitel 2) og retningslinjens tilblivelse (kapitel 5) er også beskrevet i retningslinjen. Se indholdsfortegnelsen for sidehenvisning til de ønskede kapitler.

Retningslinjeskabelonen er udarbejdet på baggrund af internationale kvalitetskrav til udvikling af kliniske retningslinjer som beskrevet af både AGREE II, GRADE og RIGHT.

For information om Sundhedsstyrelsens kræftpakker – beskrivelse af hele standardpatientforløbet med angivelse af krav til tidspunkter og indhold – se for det relevante sygdomsområde: https://www.sst.dk/

Denne retningslinje er udarbejdet med økonomisk støtte fra Sundhedsstyrelsen (Kræftplan IV) og Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut.